

SYNTHESE ET ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE
DE NOUVEAUX SYSTEMES DERIVES DU PINANE

Daniel JOULAIN

1973

UNIVERSITE DE CAEN

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'U. E. R. DE SCIENCES

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Daniel JOULAIN

SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE NOUVEAUX SYSTÈMES DÉRIVÉS DU PINANE

Soutenue le 3 Juillet 1973

JURY : MM. N. LOZAC'H, Professeur (Caen)

Président

B. WAEGELL, Professeur (Marseille)

F. ROUESSAC, Professeur (Le Mans)

}
Examineurs

J. GARNERO, Directeur de Recherches

Membre invité

Ets P. ROBERTET & C^{ie}



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U. E. R. DE SCIENCES

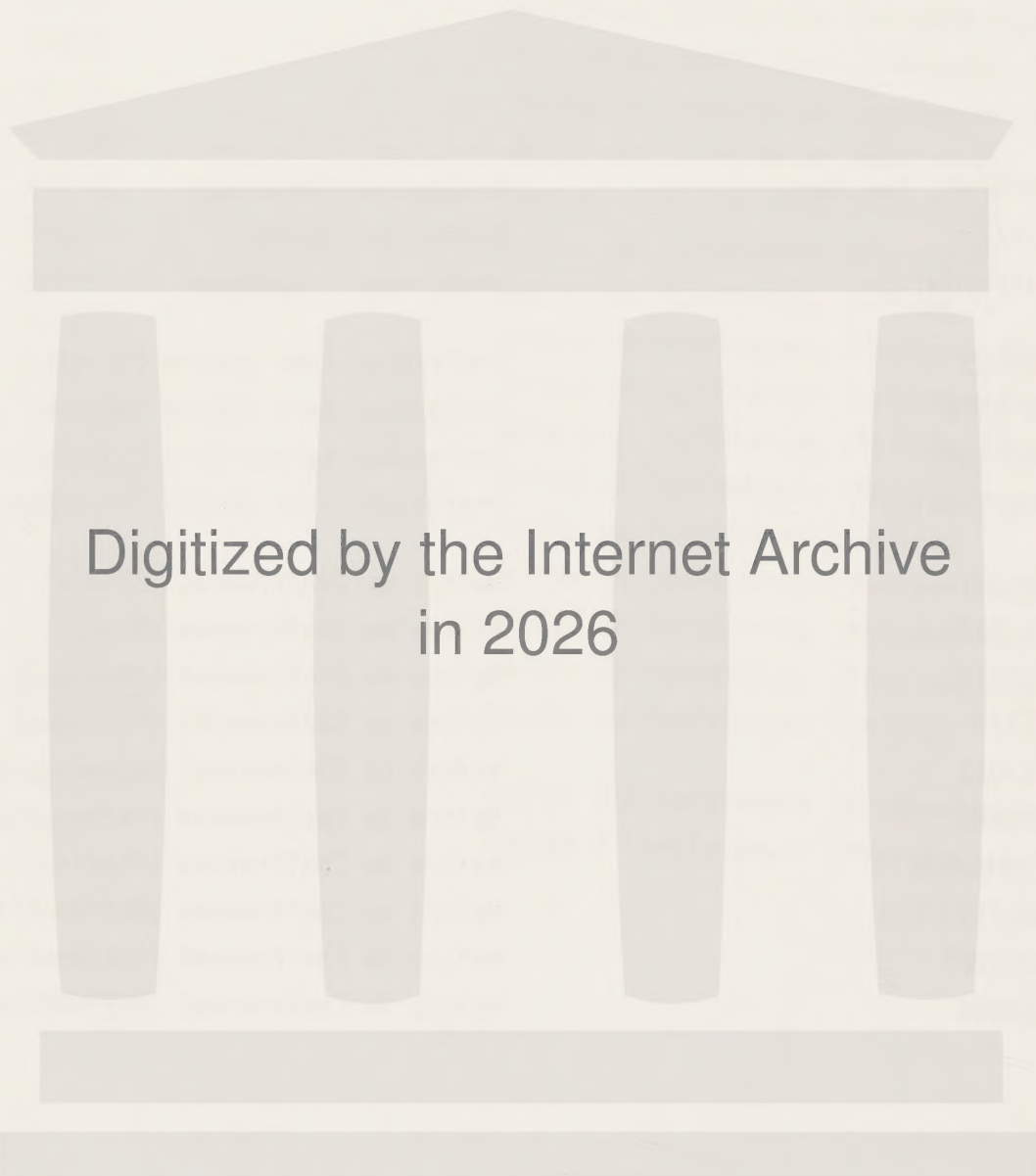
M.	MOREAU	Professeur Honoraire, Doyen Honoraire
Mme	WALTER-LEVY	Professeur Honoraire
M.	DANGEARD	Professeur Honoraire
Mme	LEROUX	Maître de Conférences Honoraire
M.	SIGNORET	Professeur (Embryologie)
	(Directeur U.E.R. de SCIENCES)	
M.	BERNARD	Professeur (Chimie Minérale), Doyen Honoraire
M.	LOZAC'H	Professeur (Chimie), Doyen Honoraire
M.	APERY	Professeur (Mathématiques Pures)
M.	CAMPBELL	Professeur (Mécanique Rationnelle, Dét. CNRS)
M.	VIALLE	Professeur (Chimie)
M.	COJAN	Professeur (Physique)
M.	PHAM	Professeur (Mathématiques Appliquées)
M.	MONIER	Professeur (Minéralogie)
M.	ROMANET	Professeur (Chimie Générale)
M.	BINET	Professeur (Physiologie Végétale)
M.	BARRAT	Professeur (Physique)
M.	DESCHANVRES	Professeur (Chimie)
M.	THUILLIER	Professeur (Chimie)
Mlle	DELAVault	Professeur (Mathématiques) ENSEEC
M.	MARGERIE	Professeur (Physique)
M.	KAUFFMANN	Professeur (Physiologie Bactérienne)
M.	DOGUET	Professeur sans chaire (Biologie Végétale)
M.	MABBOUX-STROMBERG	Professeur sans chaire (Physique)
M.	LEGROS	Professeur sans chaire (Physique)
Mlle	DEMEUSY	Professeur sans chaire (Biologie)
Mme	BLANCHETON	Professeur sans chaire (Mathématiques)
M.	HERVE	Professeur sans chaire (Mécanique Appliquée)
M.	MOLLIER	Professeur sans chaire (Chimie)

M.	FORTINI	Professeur sans chaire (Electronique)
Mme	GRANDET	Professeur sans chaire (Mathématiques)
M.	BRAILLON	Professeur sans chaire (Chimie)
M.	GLUCK	Professeur sans chaire (Physique)
M.	PONS	Maître de Conférences (Physique Appliquée)
M.	CORNET	Maître de Conférences (Chimie Minérale)
M.	ROBERT	Maître de Conférences (Mathématiques)
Mlle	SEXER	Maître de Conférences (Physique) ENSEEC
M.	BENARD	Maître de Conférences (Biologie-Ecologie)
M.	SAUSSEY	Maître de Conférences (Zoologie)
M.	MARTIN	Maître de Conférences (Physique)
Mme	BARRAT	Maître de Conférences (Physique)
M.	RAVEAU	Maître de Conférences (Chimie)
M.	LE HIR	Maître de Conférences (Physique Appliquée)
M.	ROCHE	Maître de Conférences (Mathématiques)
M.	BERTIN	Maître de Conférences (Mathématiques)
M.	ALLAIS	Maître de Conférences (Physique)
M.	NOEL	Maître de Conférences (Chimie)
M.	CHEVALIER	Maître de Conférences (Mathématiques)
M.	LEHMAN	Maître de Conférences (Mathématiques)
M.	LECLUSE	Maître de Conférences (Physique Appliquée)
M.	COROLLEUR	Maître de Conférences (Chimie)
M.	HELLEGOUARCH	Chargé d'Enseignement (Mathématiques)
M.	LECLER	Chargé d'Enseignement (Physique)

PERSONNEL ENSEIGNANT A L ' U. E. R. DE SCIENCES EXACTES

ET NATURELLES DU MANS

M. LEHMANN, Président	Professeur (Physique)
M. PINAZZI	Professeur (Chimie)
M. ZAREMBOWITCH	Professeur (Physique)
M. CASALS	Professeur sans chaire (Chimie)
M. De PAPE	Professeur sans chaire (Chimie)
M. ROUESSAC	Professeur sans chaire (Chimie)
M. MORET-BAILLY	Professeur sans chaire (Physique)
M. BROWN	Maître de Conférences (Chimie)
M. BRUNEAU	Maître de Conférences (Chimie)
M. CUPCIC	Maître de Conférences (Physique)
M. FAYET	Maître de Conférences (Physique)
M. LEJUEZ	Maître de Conférences (Sciences Naturelles)
M. BIGARD	Maître de Conférences (Mathématiques)
M. ZIMMERMAN	Maître de Conférences (Physique)
M. WOLFENSTEIN	Maître de Conférences (Mathématiques)
M. BOUCHET	Maître de Conférences (Mathématiques)
M. LEROUX	Maître de Conférences (Mathématiques)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0029

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels du Centre Universitaire du Mans sous la direction de Monsieur le Professeur F. ROUESSAC. Qu'il me soit permis de lui témoigner ma profonde gratitude et l'expression de mes sincères remerciements pour ses conseils et l'intérêt qu'il a porté à mes recherches.

Je tiens tout particulièrement à remercier Monsieur le Professeur N. LOZAC'H de m'avoir fait l'honneur de présider le Jury de cette thèse.

J'adresse également mes remerciements à Monsieur B. WAEGELL, Professeur à l'U.E.R. de Marseille-Saint-Charles et à Monsieur J. GARNERO, qui ont bien voulu accepter de juger ce travail.

Mes remerciements vont également à C. MOREAU pour sa collaboration amicale, et à Madame L. LACOMBE (Collège de France) pour son aide lors des études approfondies en Résonance Magnétique Nucléaire.

"... when you have excluded the impossible, whatever remains, however improbable, must be the truth".

SHERLOCK HOLMES

PREMIERE PARTIE

Synthèse et étude structurale de dérivés du bicyclo [4.1.1] octane

- Introduction	1
I - Tentatives de cyclisation	3
II - Tentatives d'agrandissement de cycle à 6 atomes de carbone	5
III - Addition du dichloro-carbène aux oléfines bicyclo [3.1.1] heptaniques	11
IV - Synthèses de divers dérivés bicyclo [4.1.1] octaniques	24
V - Etude spectroscopique des bicyclo [4.1.1] octanones : tentative d'analyse confor- mationnelle	39

DEUXIEME PARTIE

I - Déshydratation de l'hydroxypinocamphone	57
II - L'oxydation permanganique de l' α -pinène	64
III - Etude des dérivés de l'époxy-3,7 pinane	68
IV - Nouvelles synthèses de dérivés du pinane fonctionnalisés sur le carbone 7	75

CONCLUSIONANNEXESPARTIE EXPERIMENTALE

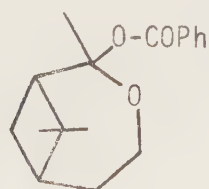
PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE DE DERIVES DU BICYCLO [4.1.1] OCTANE

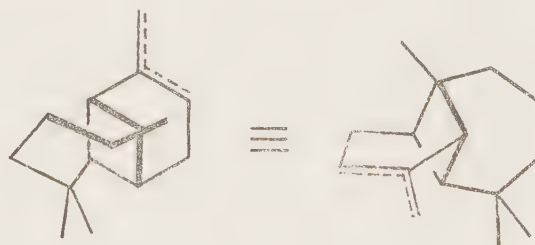
INTRODUCTION

La Chimie Organique compte très peu de représentants de la série du bicyclo [4.1.1] octane ; les seuls exemples connus de tels composés, isolés du règne végétal ou préparés, ont tous été découverts depuis une quinzaine d'années.

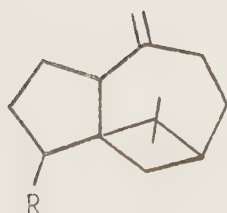
Le premier dérivé de cette série est, à notre connaissance, le benzoate 1 dont la préparation est brevetée (1). Nous trouvons ensuite les deux longipinènes 2, sesquiterpènes tricycliques qui comportent le motif bicyclo [4.1.1] octanique (2). On a attribué pendant quelques années au khusimène (3, R = CH₃) et au khusimol (3, R = CH₂OH), produits naturels présents dans l'essence³ de vétiver (3), la structure 3, qui possède une partie bicyclo [4.1.1] octanique, mais la structure 4 lui a été récemment préférée (4).



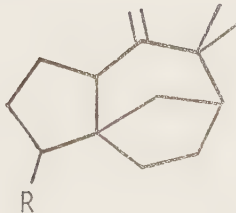
1



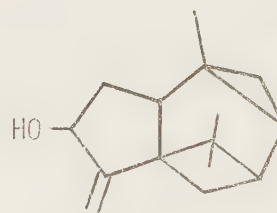
2



3



4

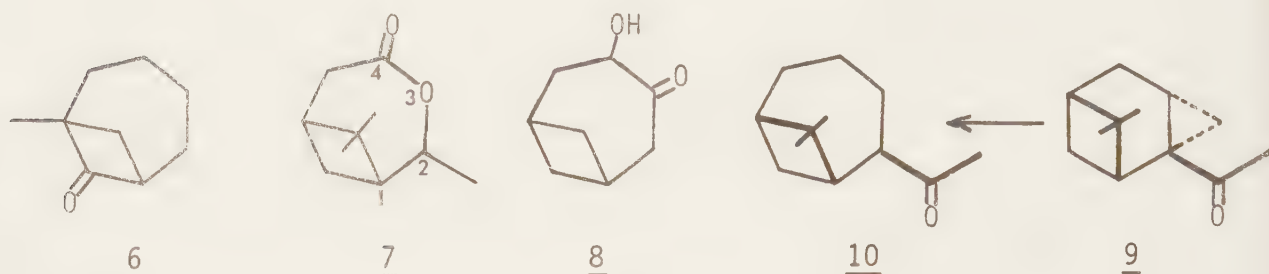


5

L'alcool sesquiterpénique 5, isolé récemment (5) et baptisé "myliol", semble se rattacher à la famille bicyclo [4.1.1] octanique.

Deux bicyclo [4.1.1] octanones-7 du type 6 ont été préparées (6a), notamment par voie photochimique (6b). Une équipe russe (7) pense avoir isolé la lactone 7, qui est une oxa-3 bicyclo [4.1.1] octanone-4, mais ce résultat n'a pas été confirmé.

L'acyloïne 8 a été récemment synthétisée (8).



BESSIERE-CHRETIEN et EL-GAIED (9) ont dernièrement utilisé, pour accéder aux dérivés bicyclo [4.1.1] octaniques, la méthode qui consiste à réduire un dérivé acétylecyclopropanique par le lithium dissous dans l'ammoniac liquide : ainsi ils obtiennent 10 au départ de 9.

Nous aurons également l'occasion de rapporter certains travaux de WAEGLL et TUBIANA (10) qui ont réalisé l'homologation de l'iso-nopinone.

Dans le premier chapitre, nous exposerons plusieurs tentatives pour construire le système bicyclo [4.1.1] octanique par cyclisation de dérivés cyclobutaniques disubstitués-1,3. Puis, dans le second chapitre, nous rendrons compte de nos travaux portant sur différentes méthodes d'homologation directe d'un cycle à six chaînons en un cycle à sept chaînons. Enfin, dans les chapitres suivants, nous décrirons les voies d'accès nouvelles à de nombreux dérivés de cette série, que nous avons développées, en faisant notamment appel aux composés d'addition du dichloro-carbène sur l' α -pinène ou l'orthodène.

N.B En série bicyclo [3.1.1] heptanique, il est d'usage d'utiliser des noms triviaux, par exemple : nopinone, apopinène, verbanone, etc..(11), plutôt que les noms qui font appel aux règles de nomenclature. Toutefois, nous adopterons dans la mesure du possible, la représentation des configurations absolues pour l' α -pinène lévogyre ou dextrogyre ainsi que pour ses dérivés.



(-) α -pinène



(+) α -pinène

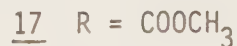
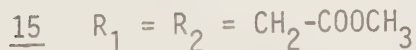
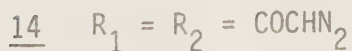
Enfin, dans tout cet exposé, nous appellerons cis ou trans les dérivés pour lesquels le substituant est cis ou trans par rapport au pont gem-diméthylé.

CHAPITRE I

TENTATIVES DE CYCLISATIONS

Pour accéder aux composés 17, 18 et 20, nous avons cherché à réaliser la cyclisation des composés du type 15, 16 et 19. Le produit de départ est l'acide pinonique 11, obtenu par oxydation permanganique de l' α -pinène (Voir la 2^{ème} partie) ; ce dernier conduit, au moyen de réactions classiques, aux dérivés bifonctionnels propres à être cyclisés 15, 16 et 19.

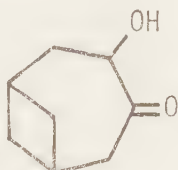
Nous avons ainsi obtenu dans d'excellentes conditions le diester 15 et le diacide 16 non encore décrits, à partir de l'acide pinique 12, par une réaction d'ARNDT-EISTERT modifiée (12, 13) via le chlorure d'acide 13 et la bis-diazocétone 14.



La cyclisation de DIECKMANN du diester 15, opérée dans différentes conditions : xylène - NaH (14), toluène-*t*-BuOK, DMSO - NaH (15) ne conduit pas au β -céto-ester 17, mais laisse le produit de départ inchangé.

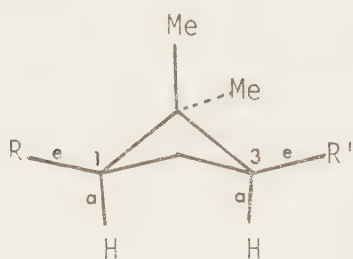
Quant à la pyrolyse du diacide 16, en présence de carbonate de cadmium (16), à des températures comprises entre 300 et 350°, elle ne permet pas non plus l'accès à la cyclanone attendue 18.

Par ailleurs, nous avons tenté une condensation acyloïne sur le sym-homopinate de méthyle 19, obtenu à partir de l'acide pinonique 11 par une réaction de WILLGERODT-KINDLER modifiée (17). Dans les conditions décrites par BLOOMFIELD (18) (Na-K-toluène-chlorure de triméthylsilyle), le diester 19 ne conduit pas, après hydrolyse acide, à une quantité notable de l'acyloïne 20, bien que la littérature récente signale un exemple de bicyclo [4.1.1] octane 8 ainsi préparé (8).

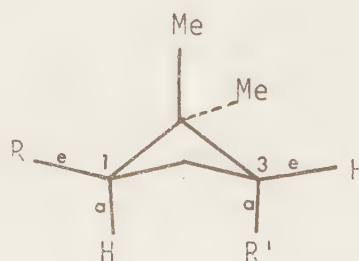


8

Ces tentatives infructueuses peuvent trouver une explication en considérant la stéréochimie des composés cyclobutaniques 11 à 16 et 19, qui sont en réalité des mélanges d'isomères cis-diéquatorial et trans, en proportions variables, (19a). La configuration cis est privilégiée, mais la différence d'énergie entre les deux configurations cis et trans est bien plus faible que dans les dérivés cyclohexaniques ou cyclopentaniques disubstitués-1,3 (19b). Une étude antérieure en R M N des composés du type (I) et l'examen des modèles moléculaires montrent que le diester 16 par exemple, a *probablement* une conformation diéquatoriale (I) (configuration cis) et ne peut donner de cyclisation intramoléculaire que si les chaînes R et R' deviennent diaxiales.



(I)



(II)

Par ailleurs, s'il n'y a pas d'épimérisation possible, comme dans le cas des composés 15, 16 et 19, le conformère axial-équatorial très mino-ritaire (II) (configuration trans) ne peut pas théoriquement permettre une cyclisation : ceci pourrait expliquer la cyclisation réussie par WELENKIWAR et Coll. (20) du pinate de méthyle par la méthode de BLOOMFIELD.

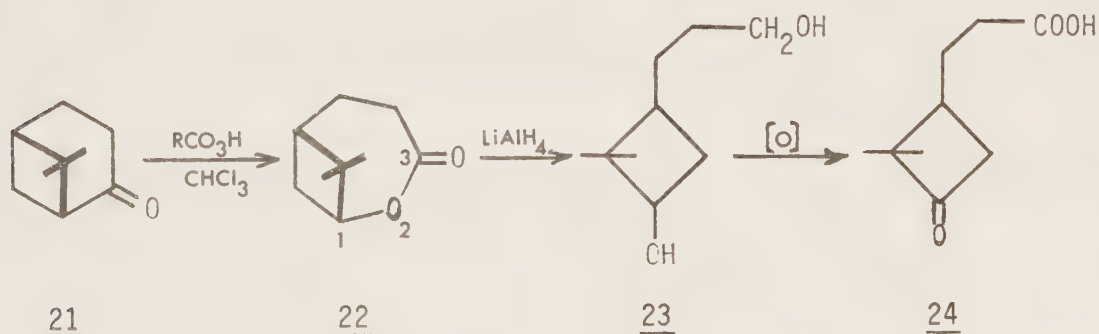
CHAPITRE II

TENTATIVES D'AGRANDISSEMENT DE CYCLE A 6 ATOMES DE CARBONE

A - FORMATION DE LACTONES

La littérature ne signale pas de lactones issues par réaction de BAEYER-VILLIGER de la nopinone 21 et de l'isopinocampone 26a. En traitant la nopinone 21 pendant 40 à 50 jours par de l'acide p-nitroperbenzoïque dans le chloroforme et, à température ambiante, nous isolons avec un rendement de 47 % la lactone unique 22, qui possède le squelette de l'oxa-2 bicyclo [4.1.1] octane.

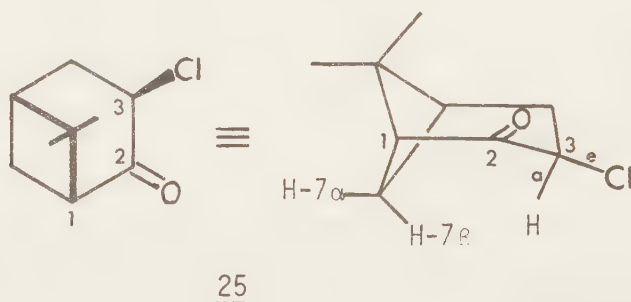
En plus des observations spectrales habituelles (infra-rouge : ν (C=O) 1730 cm^{-1} et R M N), la structure proposée pour 22 est vérifiée par voie chimique univoque suivante :



La réduction de la lactone 22 par l'aluminohydruure de lithium conduit au diol 23, facilement identifié par spectroscopies infra-rouge et de R M N. Ce dernier conduit par oxydation chromique à un produit brut 24 qui présente en infra-rouge deux bandes intenses à 1778 cm^{-1} (cyclobutanone) et 1720 cm^{-1} (carbonyle acide) et dont nous n'avons pas poursuivi la purification.

A coté de 22, on isole un produit annexe et inattendu : l' α -chloropinone 25, citée dans la littérature (21) mais non encore décrite (Rendement inférieur à 3 %). Ce composé est obtenu pur après chromatographies répétées sur alumine de produits bruts de l'oxydation de BAEYER-VILLIGER de la nopinone 21.

Le spectre de masse indique la présence d'un atome de chlore (M^+ à $m/e = 172$ et 174), et permet d'établir la formule brute $C_9H_{13}OCl$. Le spectre infra-rouge ($\nu C=O = 1730\text{ cm}^{-1}$) et l'étude du spectre de $^{13}\text{R M N}$ à 100 MHz en utilisant la méthode de la double résonance, confirment la structure avancée pour 25, sans prouver toutefois la configuration de l'atome de chlore. Cependant, le spectre de $^{13}\text{R M N}$ entre 0 et 150 Hz est suffisamment simple pour permettre une analyse du premier ordre, notamment en ce qui concerne le signal correspondant au proton $H-7\beta$, lequel apparaît sous forme d'un doublet ($^2J = 10,5\text{ Hz}$), centré vers $1,20\text{ ppm}$. Il est connu que dans ce type de molécule, un halogène en position axiale sur le carbone-3 exerce une interaction stérique sur le proton $H-7\beta$, ce qui entraîne pour le signal correspondant de ce dernier un déplacement vers les champs faibles de l'ordre de $0,3$ à $0,4\text{ ppm}$, c'est à dire vers $1,6$ à $1,7\text{ ppm}$ (22, 23).



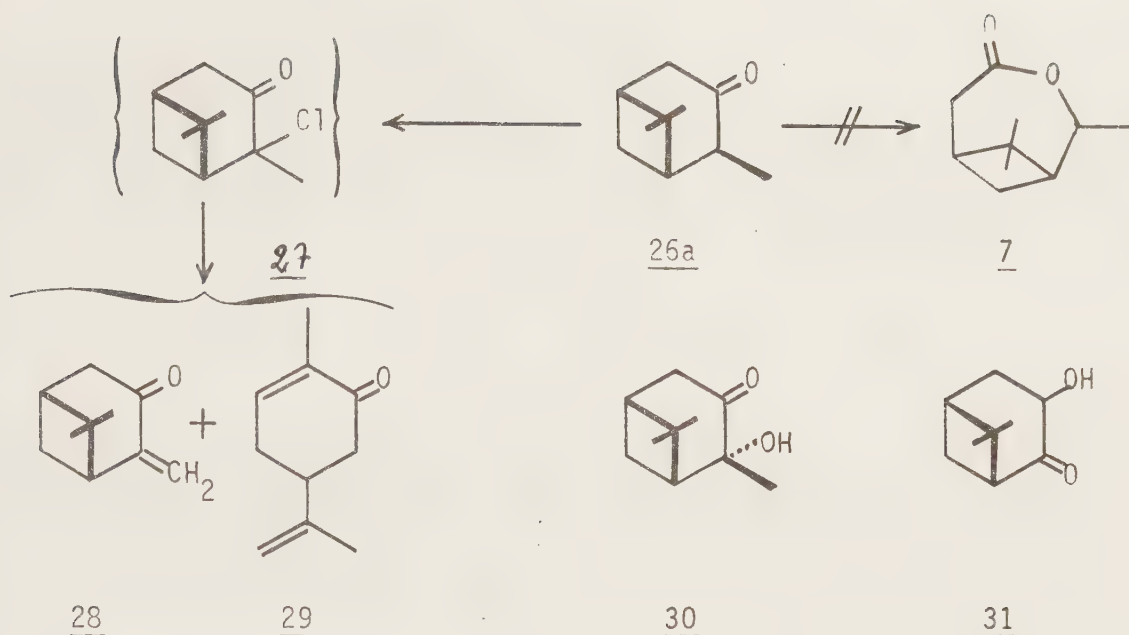
Par conséquent, la valeur du déplacement chimique du proton $H-7\beta$, laisse supposer que l'atome de chlore est équatorial (configuration cis), d'autant plus que le point de fusion net et élevé (114°) est compatible avec un isomère unique.

L'étude récente de la bromation de la nopinone (24 et 25) a montré que le produit cinétiquement formé possédait une liaison $C-Br$ axiale, mais qu'ensuite, par épimérisation dans le milieu réactionnel, l'atome de brome adoptait la position équatoriale, correspondant à un minima énergétique de la molécule.

Aussi, à la lumière de nos observations, et par analogie avec les travaux pré-cités, nous proposerons pour la cétone α -chlorée 25 la structure dans laquelle l'atome de chlore est cis par rapport au pont gem-diméthylé.

Appliqué à l'iso-pinocamphone 26a, le même traitement dans le chloroforme n'a pas permis d'isoler la lactone 7. Le produit brut de réaction, débarrassé de ses goudrons abondants par distillation moléculaire, et analysé en $C P V$ sur colonne polaire (S.A.I.B.), montre la présence de pinocarvone 28 (Rdt $\sim 2\%$), d'hydroxypinocamphone 30 (très largement prédominante) de carvone 29 (moins de 5%), et de cétone 26a inchangée ($\sim 30\%$). Tous ces composés sont identifiés par comparaison des temps de rétention et des données spectrales avec des échantillons authentiques (26) (27).

Ces résultats sembleraient confirmer la formation intermédiaire de chloro-2 pinocamphone 27, que nous n'avons pourtant jamais réussi à isoler. Cependant, l'existence d'un intermédiaire tel que 27 reste hypothétique, d'autant plus que dans le cas de la nopinone 21, nous n'avons jamais noté la présence de l'acyloïne correspondante 31, même à l'état de trace. De plus, le passage de 27 à 30 nous paraît inexplicable compte tenu des conditions expérimentales.



La formation de cétones α -chlorées telles que 25 et 27 dans les réactions de BAEYER-VILLIGER n'est pas décrite, à notre connaissance, dans la littérature. Si des radicaux chlore sont présents dans le milieu réactionnel, ils ne peuvent provenir que du chloroforme, utilisé ici comme solvant. Afin de préciser son rôle éventuel, nous avons répété l'expérience avec l'*iso*-pinocamphone 26a en utilisant cette fois comme solvant le benzène (en dépit de son faible pouvoir de solvant de l'acide p-nitroperbenzoïque).

Après 45 jours d'agitation dans des conditions identiques, nous retrouvons la cétone de départ 26a inchangée ; en particulier, aucune trace d'hydroxy-pinocamphone 30 ne peut être détectée, ni par C P V, ni par spectroscopie infra-rouge.

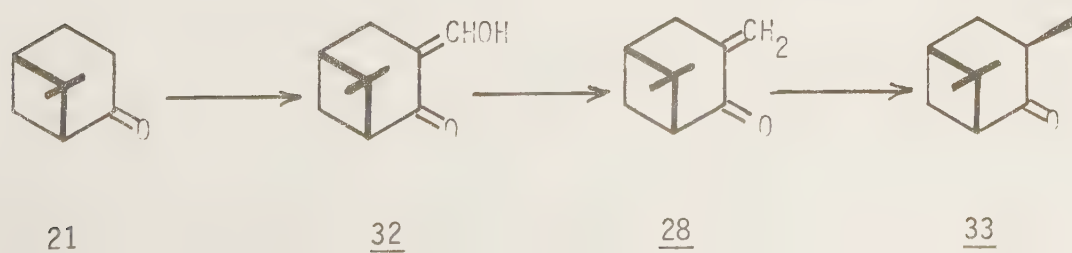
Devant l'absence des résultats recherchés, nous n'avons pas poursuivi plus loin l'étude de cette réaction.

B - HOMOLOGATION DE CETONES BICYCLO [3.1.1] HEPTANIQUES

1) Action du diazométhane

Dans un second stade, nous avons tenté de réaliser l'homologation directe des cyclanones apparentées aux pinènes : nopinone 21, *cis*-méthyl-nopinone 33, *cis*-verbanone 35 et pinocamphones 26.

L'accès à ces cétones est aisé : la *cis*-méthylnopinone 33 résulte de la séquence suivante (28, 29) :





La verbénone 34, qui conduit à la cis-verbanone 35 par hydrogénéation catalytique, est obtenue par thermolyse du peroxyde mixte de t-butyle et d' α -pinényle (30). Les pinocamphones 26a et 26b, qui, à l'instar de 21 sont des produits naturels, sont obtenus sous forme de mélange de 80 % de a et 20 % de b, par distillation fractionnée de l'essence d'hysope (31). L'isomère 26a peut être également préparé par hydroboration-oxydation de l' α -pinène (32).

Ainsi, les cétones 21, 26, 33 et 35 ont été soumises à l'action du diazométhane dans l'éther (33), avec ou sans alumine comme catalyseur (34).

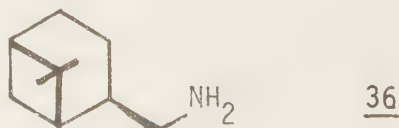
L'analyse en C P V sur colonne polaire montre que ces cétones demeurent inchangées dans ces conditions expérimentales.

2) Réduction de CLEMMENSEN

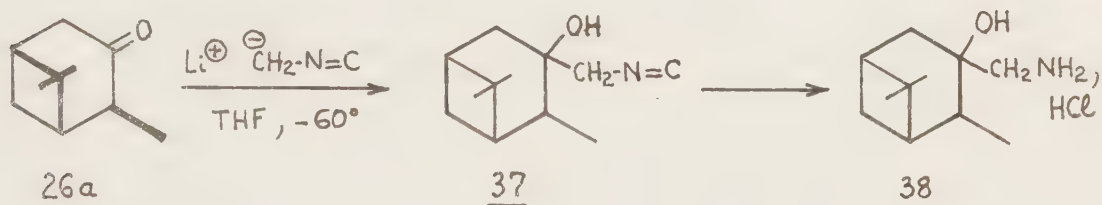
La méthode d'agrandissement de cycle basée sur la réduction de CLEMMENSEN d'une méthylène-cétone (telle que 28) et, décrite récemment par ELPHIMOFF-FELKIN et SARDA (35) s'est montrée infructueuse dans ce cas précis : 28 conduit à la cétone réduite 33, avec un rendement remarquable (83 %).

3) Désamination nitreuse d'amines primaires

Plusieurs équipes de chercheurs ont tenté d'utiliser la désamination d'amines primaires dérivées du pinane, pour accéder à des dérivés bicyclo[4.1.1] octaniques. Très récemment encore, WHITTAKER et Coll. (36) ont réalisé la désamination nitreuse de la cis-myrtanylamine 36, mais, au lieu de la bicyclo[4.1.1] octanone espérée, ils n'ont obtenu que des produits de réarrangement dérivés notamment du bicyclo[2.2.2] octane avec de faibles rendements.



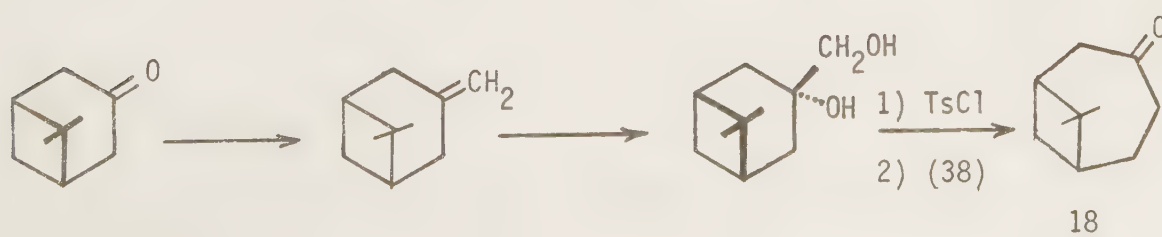
Supposant que, dans ce cas précis, l'échec de la réaction était dû principalement à la proximité du pont gem-diméthylé, nous avons tenté l'expérience avec une amine primaire fixée sur le carbone-3 du système pinanique. Pour cela, nous avons utilisé la méthode récente d'homologation par désamination nitreuse due à SCHÖLLKOPF et BÖHME (37). Dans une première étape, nous avons réalisé la condensation de l'iso-pinocamphone 26a avec le carbanion de l'isocyanure de méthyle à -60° , ce qui conduit à la β -hydroxy-carbylamine 37 avec un rendement de 81 %.



La réduction de la fonction iso-nitrile de 37 (HCl/CH₃OH) conduit à 38, chlorhydrate d'amine primaire, qui cristallise partiellement.³ Le produit brut est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante de désamination nitreuse (nitrite de sodium - acide acétique glacial - 24 heures à -5°). On isole, après distillation moléculaire, 43 % d'un produit brut liquide, incolore, qui est analysé par chromatographie en phase gazeuse sur colonne polaire (S.A.I.B.). On observe sept pics, dont trois sont largement prédominants ; par comparaison des temps de rétention de tous ces produits avec ceux des cétones 63 et 85 préparées différemment (voir plus bas), nous en avons déduit que ces dernières ne sont pas présentes dans le mélange, même à l'état de trace, si bien que nous n'avons pas poursuivi l'étude des constituants du mélange.



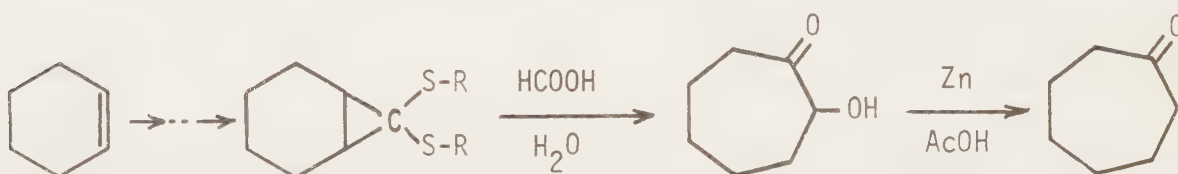
Citons maintenant, en opposition à tous les résultats négatifs précédents, l'homologation de l'iso-nopinone réussie récemment par WAEGELL et TUBIANA (10), par solvolysé d'un monotosylate de glycol selon un mode opératoire dû à COREY (38).



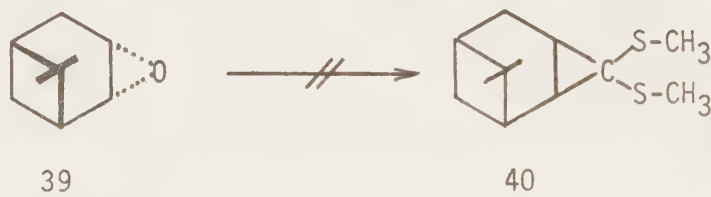
Ces auteurs obtiennent de cette façon la bicyclo [4.1.1] octanone-3 18 dans de bonnes conditions.

4) Solvolysé de bis-(alkylthio) cyclopropanes

Cette nouvelle méthode d'agrandissement de cycle, que nous devons à SEEBACH (39), fait appel à la solvolysé des bis-(alkylthio) cyclopropanes (ou dithioacétals de cyclopropanones), lesquels sont d'accès relativement aisé à partir d'époxydes (40). Aussi peut-on, par exemple, accéder à la cycloheptanone à partir du cyclohexène, suivant la séquence originale ci-après (41) :



Appliquée à l'époxyde d'apopinène 39, cette méthode ne nous a pas permis d'accéder au dérivé cyclopropanique 40, le produit de départ est retrouvé inchangé à plus de 80 %, le reste étant constitué de produits de dégradation qui n'ont pu être identifiés.



Notons que la réactivité relativement faible de l'époxyde d'apopinène vis à vis d'un agent aussi nucléophile que LiAlH₄ avait déjà été mise en évidence (42).

CHAPITRE III

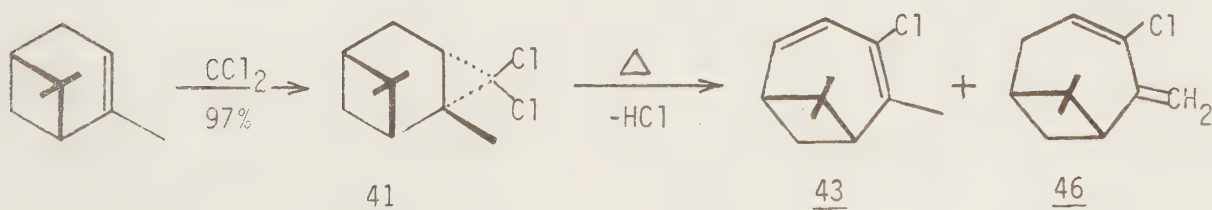
ADDITION DU DICHLORO-CARBENE AUX OLEFINES BICYCLO [3.1.1] HEPTANIQUES

Après toutes ces tentatives souvent décevantes, pour former le système bicyclo [4.1.1] octanique, notamment par cyclisation de dérivés di-substitués-1,3, ou par application de réactions diverses, nous avons pu accéder aux dérivés de cette série par l'intermédiaire des composés d'addition du dichlorocarbène sur les oléfines dérivées du pinène (*).

A - α -PINENE

La méthode d'agrandissement de cycle qui met en jeu l'addition de dihalogénocarbène sur des cyclo-oléfinés, opération suivie d'ouverture du cyclopropane, est désormais largement utilisée (43 à 49).

Ainsi, un excès de dichlorocarbène, préparé *in situ* par action du méthylate de sodium sur le trichloracétate d'éthyle selon PARHAM (50), s'additionne, à une température inférieure à -10° , sur la double liaison de l' α -pinène (**) pour donner 41 (rendement quantitatif par rapport à l' α -pinène mis en jeu). 41 cristallise en longues aiguilles blanches (F : $61^{\circ}5$). Il ne semble donc pas que dans ces conditions expérimentales, les ions $\text{CH}_3\text{O}^{\ominus}$ présents dans le milieu réactionnel provoquent l'ouverture du cyclopropane (51).



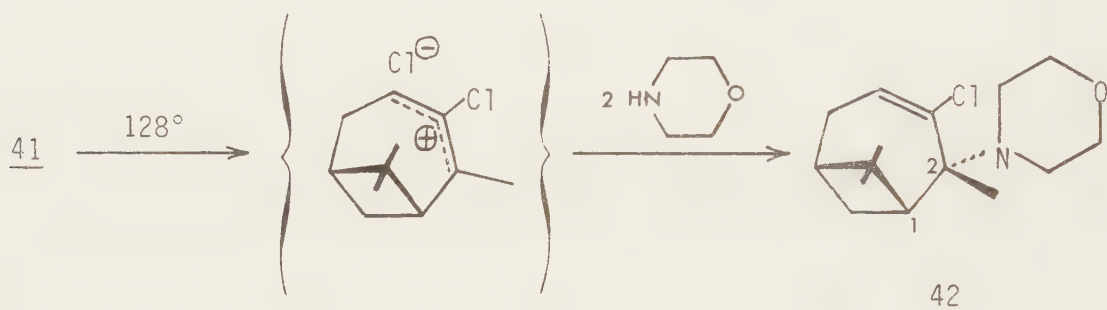
(*) Un travail parallèle était alors entrepris par WAEGELL et ses collaborateurs (45).

(**) Dans ce travail, la matière première utilisée est l' α -pinène lévogyre
 $[\alpha]_D^{20} = -38^{\circ}$ (C = 7,6 ; cyclohexane)

On peut aussi distiller 41 sous pression réduite, à condition d'éviter soigneusement toute surchauffe ; dans le cas contraire, on observe, par ouverture thermique du cyclopropane et déchlorhydratation simultanée, la formation des composés 43 et 46, avec des rendements variables, accompagnés en faibles quantités, d'autres produits de réarrangement non identifiés.

Afin de provoquer l'ouverture du cyclopropane et son réarrangement en diène conjugué, certains auteurs ont utilisé, en tant qu'agents nucléophiles, des amines telles que la pyridine (45), la quinoléine (47 b et 51 b) ou la morpholine (19).

Par chauffage dans la morpholine au reflux pendant quatre heures, 41 est transformé en un mélange de dérivé morpholiné 42 et de 46 (Rapport 3 : 2, Rdt global : 77 % par rapport à 41), comme cela a été indiqué récemment dans la littérature pour des composés de structures voisines (52, 53).



Le point de fusion net ($F : 89^\circ$) et l'examen du spectre de R M N (trois singulets de méthyles), permettent d'affirmer que 42 n'existe qu'à l'état d'un seul épimère au niveau du carbone 2, le groupement morpholino étant probablement en trans par rapport au pont gem-diméthylé.

Le rendement en 46 est supérieur en employant la N-méthylmorpholine. Ainsi, en présence de cette base, chauffée au reflux, 41 conduit à 46, accompagné de 5 à 10 % de 43, avec un rendement de 78 % (réaction très rapide). Dès lors, on peut supposer que dans ces conditions l'ouverture électrocyclique du cyclopropane a lieu pour donner les intermédiaires 43a et 46a (le plus stable) qui évoluent ensuite pour donner 43 ou 46.

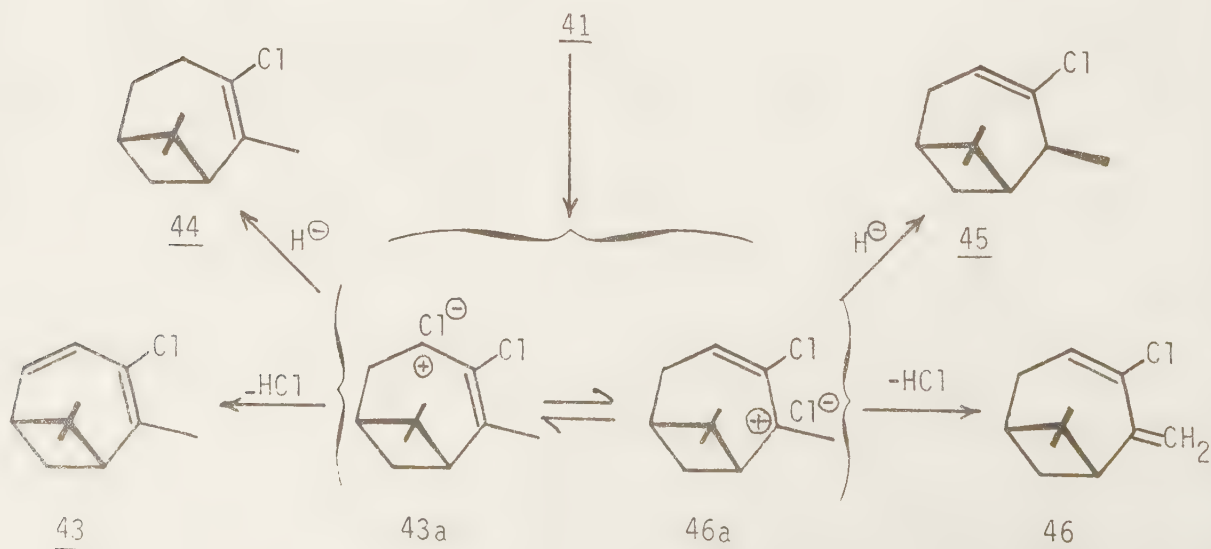


TABLEAU I

Réduction de 41 par l'aluminohydrure de lithium dans différents solvants

4,5 mmoles de 41 sont traitées par 300 mg de LiAlH_4 dans 15 cm^3 de solvant, à la température T pendant t heures. Après hydrolyse et traitement habituel, le produit brut est analysé en C P V (colonne de 3,50 m garnie de Chromosorb P, AW, 45-60 imprégné de 20 % de Carbowax 20M, température 145° , débit d'hélium $75 \text{ cm}^3/\text{mn}$. 43, 44, 45 et 46 sont élués successivement ; ils ont des temps de rétention respectifs de 51, 53, 61 et 78 mn. Leurs pourcentages sont déterminés à $\pm 2 \%$.

SOLVANTS (a)	T ($^\circ\text{C}$)	t (heures)	<u>43</u> (c)	<u>44</u> (c)	<u>45</u> (c)	<u>46</u> (c)	Rdt (b)
T H F	20	78	0	18	66	16	94
Cyclohexane	20	78	1	27	0	72	88
Cyclohexane	80	15	6	48	12	34	81
Triéthylamine	20	78	0	8	90	2	92
Triéthylamine	90	15	0	57	41	2	85
Tripropylamine	20	78	0	19	74	7	80
Tripropylamine	120	15	1	36	0	63	76
Tributylamine	20	78	2	27	0	71	60
Tributylamine	120	15	0	23	0	77	45
N-méthylmorpholine	20	78	0	21	65	14	85
N-méthylmorpholine	120	15	0	52	31	17	76
N-éthylmorpholine	20	78	0	13	87	0	90
N-éthylmorpholine	120	15	0	87	13	0	78
N-méthylmorpholine (e)	120	0,5	10	0	0	90	78
D M S O (e)	120	66	0	0	0	100	56 (d)

(a) Tous les solvants ont été soigneusement purifiés et séchés immédiatement avant l'emploi, selon les méthodes habituelles.

(b) Rendement global par rapport à 41 en 43 + 44 + 45 + 46, calculé d'après l'analyse chromatographique et le poids du produit brut débarrassé de tout solvant.

(c) Pourcentages donnés par l'intégration des pics des chromatogrammes.

(d) Rendement en produit brut après extraction continue au pentane.

(e) Essai effectué en l'absence de LiAlH_4 .

D'après ces résultats expérimentaux préliminaires, et bien que les intermédiaires tels que 43a ou 46a n'aient pu être mis directement en évidence, il apparaît que la vitesse de l'étape de déchlorhydratation de 46a conduisant à 46, est plus grande que la vitesse de transposition de 46a en 43a suivie d'élimination de HCl pour donner 43.

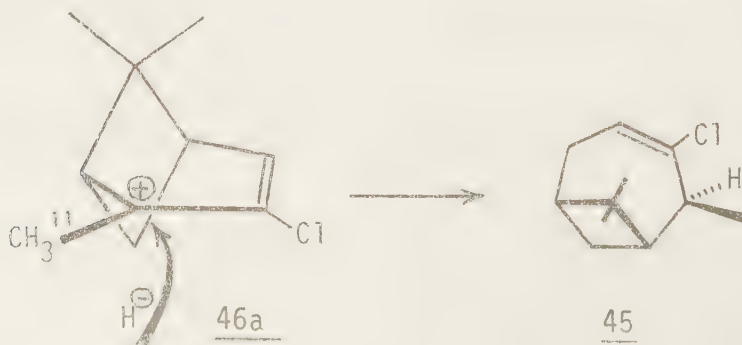
Dans une étude semblable en série bicyclo [3.2.1] octanique, JEFFORD et Coll. ont également montré de façon indirecte l'existence de tels cations allyliques, ou du moins l'existence de paires d'ions telles que 43a et 46a (47 c).

Afin de vérifier ces observations, plusieurs essais d'ouverture-réduction ont été effectués avec des quantités constantes de 41 et d'alumino-hydrure de lithium, en faisant varier seulement la température et le solvant. Le rôle attendu pour LiAlH_4 étant d'hydrogénéolysier les intermédiaires 43a ou 46a pour conduire respectivement à 44 et 45 (47 c). Les résultats expérimentaux sont consignés dans le tableau I.

Le traitement séparé du diène 46 par un excès de LiAlH_4 dans le THF ou le glyme au reflux pendant des périodes allant jusqu'à 92 heures a laissé ce dernier absolument inchangé. En outre, quel que soit le solvant utilisé, nous n'avons jamais isolé d'hydrocarbure résultant d'une déshalogénéation totale de 41 ou des intermédiaires 43a ou 46a.

La diversité des pourcentages des composés 44 et 45 ne permet pas de proposer de mécanisme pour leur formation, ni de préciser la nature du rôle des solvants utilisés. En outre, les observations récentes des différents auteurs cités précédemment montrent que l'ouverture électrocyclique des dérivés gem-dihalogénocyclopropaniques, effectuée dans différents solvants, avec ou sans agent hydrogénéolysant, conduit à des résultats variables. Le degré plus ou moins élevé de tension du système bicyclique étudié, et surtout la nature de l'halogène semblent être des facteurs déterminants dans les différences observées.

Cependant, le bilan de la réaction d'ouverture électrocyclique de 41 en présence de LiAlH_4 est bien la substitution d'un ion Cl^- par un ion hydrure. Le réactif nucléophile attaque par la face la moins encombrée de la molécule (Vide supra le dérivé morpholine 42). Aussi, le méthyle-11 du composé 45 est-il de configuration cis, ce qui est vérifié par les réactions suivantes :



Si on effectue la réduction par le sodium dissous dans l'ammoniac liquide du mélange 44 + 45, on obtient, par clivage de la liaison C-Cl, le mélange des deux oléfines correspondantes, homologues de l' α - et du δ -pinène. Par hydrogénation, ces dernières ne donnent qu'un seul produit : l'homo-cis-pinane.



Au-delà de ces considérations mécanistiques, nous avons essentiellement recherché l'intérêt synthétique, c'est à dire la recherche systématique des conditions expérimentales favorables à l'obtention d'un composé unique (ou largement prédominant) en une seule étape.

Ainsi pouvons-nous retenir que l'emploi du couple $\text{Et}_3\text{N-LiAlH}_4$ (*) à température ambiante conduit à un mélange riche en 45 (90 %) et que l'emploi du couple N-éthylmorpholine- LiAlH_4 (*) à 120° conduit avec une grande sélectivité (87 %) au composé 44, précurseur de l'homo- α -pinène et de tous ses dérivés.

B - ORTHODENE 47

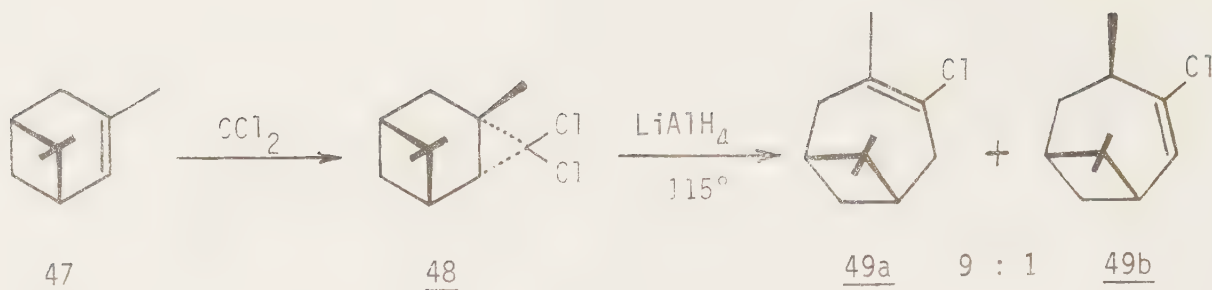
Un excès de dichlorocarbène réagit avec l'orthodène 47 (**) dans les mêmes conditions que pour l'obtention de 41, pour donner le composé d'addition 48, cristallisé à température ambiante (F : $29-30^\circ$).

Le spectre de R M N du composé gem-dichloré 48, qui ne présente que trois singulets de méthyles, permet de supposer que le gem-dichlorocyclopropane a une configuration trans par rapport au pont gem-diméthylé. En effet, nous pouvons supposer que l'approche du dichlorocarbène a lieu, pour l'orthodène aussi bien que pour l' α -pinène du côté le moins encombré de la molécule. (Observation à peu près générale pour tous les dérivés bicyclo[3.1.1]heptaniques vis à vis des réactions d'hydroboration, d'alcoylation, d'halogénéation, etc...).

(*) L'utilisation de la triéthylamine et de la N-éthylmorpholine comme solvants de réduction par LiAlH_4 est très peu répandue.

Cependant, le pouvoir solvatant élevé de la N-éthylmorpholine agrémenté d'une remarquable inertie vis à vis de l'aluminohydruure de lithium (54) en font le solvant de choix pour des réductions hautement stéréosélectives (55, 56)

(**) préparé par décomposition de la tosylhydrazone de la cis-méthylpinone (57)



Par chauffage dans la N-éthylmorpholine à 115° en présence d'aluminohydruure de lithium, 48 conduit à 49a (90 %) accompagné de l'isomère 49b (10 %).

C - APOPINENE 50

Un excès de dichlorocarbène préparé selon PARHAM réagit avec l'apopinène 50 pour donner un produit brut constitué du produit d'addition 51 (Rendement 35 % par rapport à l'apopinène) et de produits de réarrangements dont l'étude n'a pas été approfondie.

HATEM et WAEGELL (45) ont insisté sur les difficultés rencontrées pour obtenir le réarrangement du composé 51 en un dérivé bicyclo [4.1.1] octanique. Pour notre part, nous avons observé que le chauffage de 51 dans la N-méthyl ou la N-éthylmorpholine pendant des périodes allant jusqu'à trente heures, ont laissé ce composé inchangé.

Mis en présence d'aluminohydruure de lithium à chaud (110°), 51 subit une hydrogénéolyse totale et on obtient l'hydrocarbure 52. Ce dernier peut aussi être obtenu dans de bonnes conditions, par traitement du composé gem-dichloré 51 par le sodium dissous dans l'ammoniac liquide.



Il est à noter que cette séquence constitue une méthode sûre pour obtenir 52 à partir de l'apopinène, la réaction de SIMMONS-SMITH donnant souvent des résultats médiocres avec les oléfines de cette série (58, 59).

D - TRANS- δ -PINENE 53

Plusieurs essais d'addition d'un excès de dichlorocarbène,

préparé selon PARHAM à des températures comprises entre -15° et $+5^{\circ}$, sur le trans- δ -pinène 53 (*), ont laissé ce dernier totalement inchangé.

Le dichlorocarbène préparé in situ par décomposition thermique du trichlorométhylphénylmercure à 80° dans le benzène (60) est également sans action sur cette oléfine.

Cette anomalie est à rapprocher, semble-t-il, du rendement modéré que l'on obtient pour cette réaction dans le cas de l'apopinène (45). L'explication réside certainement dans le fait que le méthyle-10, de configuration trans, provoque un empêchement stérique supplémentaire et décisif pour l'approche du carbène sur la double-liaison.



E - CIS- δ -PINENE 54

Si l'on fait réagir, dans les mêmes conditions que pour l'obtention de 41, un excès de dichlorocarbène avec le cis- δ -pinène 54 (**), on obtient, après extraction et élimination des goudrons (moins de 10 %) par distillation moléculaire, un produit unique d'après l'analyse chromatographique, avec un rendement de 71 %.

La spectrométrie de masse indique qu'il y a deux atomes de chlore dans cette molécule, de formule brute $C_{11}H_{16}Cl_2$, tandis que l'examen du spectre de R M N montre la présence de trois singulets de méthyles et d'une seule double-liaison, ce qui confirme la conservation de la structure bicyclique.

Enfin, le singulet à 5,78 ppm (intégration 1, $-CHCl_2$) dans CCl_4 , se déplaçant à 6,20 ppm dans la pyridine- d_5 permet de proposer pour ce composé la structure 55. Les déplacements chimiques des méthyles en 8, 9 et 10 dans deux solvants (CCl_4 et pyridine- d_5) laissent supposer que le groupement dichlorométhyle Cl_2CH- est disposé en trans par rapport au pont gem-diméthylé.

(*) préparé à l'état de grande pureté selon une nouvelle méthode (23).

(**) préparé à partir de la cis-verbanone (57).

Si l'on connaît quelques rares exemples d'insertion de dichlorocarbène dans une liaison C-H allylique (61, 62, 63) (*), nous rendons compte ici du premier exemple, à notre connaissance, d'une telle insertion, réalisée à si basse température d'une part, et dans un système bicyclique insaturé d'autre part. La mobilité de l'hydrogène sur le carbone en 2 serait motivée par trois facteurs : caractère tertiaire, position allylique par rapport à la double liaison, et situé en α par rapport au cyclobutane.

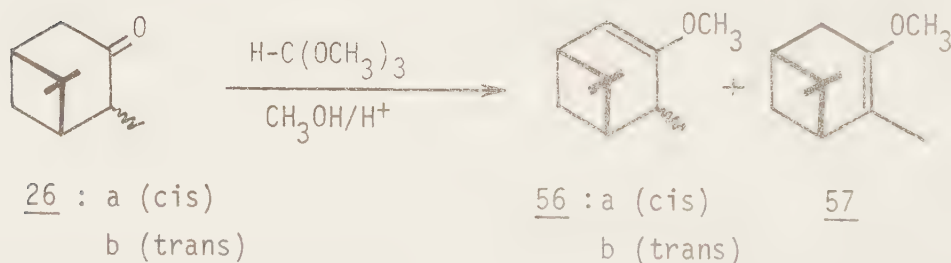
En résumé, les composés d'addition 41 et 48 du dichlorocarbène sur l' α -pinène et l'orthodène respectivement, sont susceptibles de conduire à des dérivés possédant la structure bicyclo [4.1.1] octanique. En particulier, l'ouverture-réduction de 41 par l'aluminohydruure de lithium dans la N-éthylmorpholine à chaud fournit presque uniquement l'halogénure vinylique 44, qui est le précurseur des hydrocarbures et dérivés carbonylés de la série (vide infra).

F - ADDITION DE DICHLOROCARBENE A DES ETHERS D'ENOLS

De la même manière que pour de simples oléfines, il est possible d'additionner sur la double liaison des éthers d'énols, des dihalogénocarbènes et de réaliser ainsi un agrandissement de cycle (64, 65).

Au cours de nos travaux précédents, il nous est apparu que certaines cétones préparées (telles que 26) pourraient constituer après transformation préalable en éthers d'énols, une source potentielle d'oléfines bicyclo [3.1.1] heptaniques pour une addition carbénique.

Nous avons ainsi préparé dans de bonnes conditions les éthers d'énols 56 (a et b) et 57, à partir du mélange des pinocamphones naturelles 26 (a et b). Ces composés, non encore décrits, sont utilisés tels quels sous forme du mélange 56 + 57.

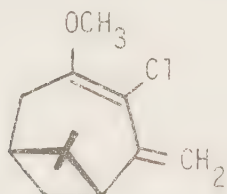


(*) D'une façon assez significative, ces insertions ont souvent lieu dans des liaisons C-H se trouvant à la fois en position allylique et en α d'une fonction éther-oxyde ou thio-éther (63).

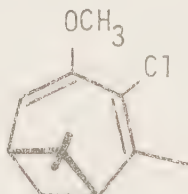
Par addition d'un excès de dichlorocarbène sur ce mélange, nous ne parvenons pas à isoler de dérivé gem-dichlorocyclopropanique correspondant, l'ouverture électrocyclique accompagnée de déchlorhydratation ayant lieu dès que le produit atteint la température ambiante (20°).

Par distillation, on sépare une première fraction constituée à plus de 80 % de pinocamphone 26b pure et de 18 % du mélange 56 + 57 n'ayant pas réagi, puis une deuxième fraction constituée du mélange des trois diènes isomères 58, 59 et 60. (Pour cette dernière fraction, le rendement est de 44 %). L'attribution des structures ci-dessous résulte de l'examen des spectres de R M N de mélanges riches en 58, 59 ou 60.

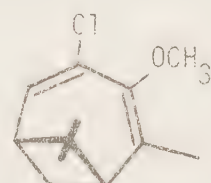
Il s'est avéré impossible de différencier les composés 59 et 60 par les méthodes habituelles d'analyse.



58

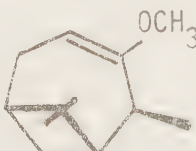


59

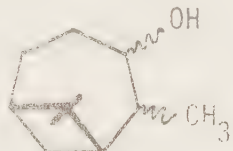


60

Sans chercher à obtenir une séparation de ces trois isomères, nous les avons soumis à une hydrogénolyse par le sodium dissous dans l'ammoniac liquide, en vue d'obtenir les dérivés déchlorés correspondants. Nous obtenons en fait avec un rendement de 80 %, un mélange d'éthers d'énols parmi lesquels 61 est largement prédominant (environ 60 %), et que nous identifions après séparation par C P V. Est également présent dans le mélange, mais en faible quantité (environ 10 %) le carbinol 62, que nous avons identifié par spectrométrie de masse et les autres méthodes spectroscopiques habituelles, sans pouvoir toutefois établir sa stéréochimie exacte.



61



62

Par distillation fractionnée, nous séparons la fraction contenant les éthers d'énols, que nous soumettons immédiatement à une hydrolyse acide. Nous obtenons ainsi les trois cétones 63, 64 et 65 dans les proportions



63



64



65

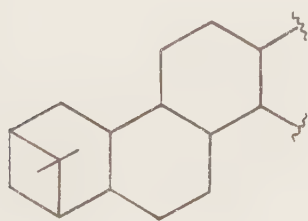
respectives et relatives de 70, 20 et 10 % environ, le rendement global étant de 92 %. Nous reviendrons plus loin sur ces cétones que nous avons obtenues par des voies différentes et plus sélectives. Notons que l'homoverbénone 65 obtenue de cette façon présente un pouvoir rotatoire spécifique de -39° .

Nous avons mis ainsi en évidence la facilité d'accès aux bicyclo [4.1.1] octanones par cette voie, à partir de produits commerciaux et par un petit nombre d'étapes. Malheureusement, la sélectivité très médiocre des réactions mises en jeu dans ce cas précis nous a forcés à abandonner cette étude.

G - PREPARATION DE DERIVES ALCOYLES EN 4 DE L'APOPINENE

Au cours de nos travaux sur l'addition du dichlorocarbène sur les oléfines de la série du pinane, des quantités relativement importantes de ces oléfines (de l'ordre d'une vingtaine de grammes) devaient être disponibles pour réaliser les nombreux essais d'addition ainsi que les analyses des produits obtenus.

Si l' α -pinène est un produit naturel commercial, il n'en est pas de même des autres oléfines, qui doivent être synthétisées : l'apopinène 50 (2 étapes à partir de l' α -pinène), l'orthodène 47 (6 étapes à partir du β -pinène), du cis- δ -pinène 54 (au moins 4 étapes à partir de l' α -pinène), et surtout le trans- δ -pinène 53, dont l'obtention nécessite de laborieuses opérations qui ne permettent pas d'isoler des quantités suffisantes de ce composé (11), (66), (84).



66

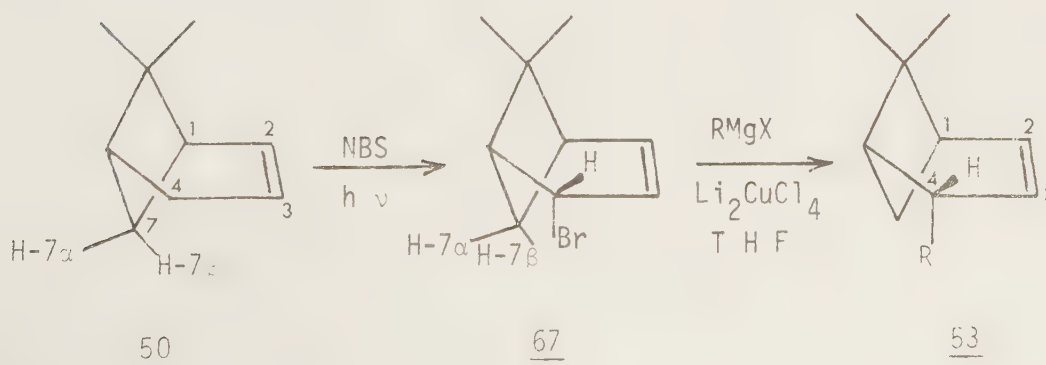


53

Nous allons rendre compte maintenant d'une nouvelle méthode de synthèse stéréospécifique du trans- δ -pinène 53 ($R = CH_3$) ou d'autres dérivés substitués en 4 de l'apopinène 50, qui peuvent être aussi des intermédiaires-clés dans la synthèse de composés polycycliques du type 66 ; de plus, ces dérivés selon la nature de R, ont un intérêt potentiel pour des études photochimiques (67).

Le produit de départ est le trans-bromo-apopinène 67, dont la préparation, (à l'exclusion de l'isomère cis) est aisée, par bromation au N.B.S. de l'apopinène 50. Le rendement de cette réaction est quantitatif si on tient compte de l'apopinène n'ayant pas réagi et qui est récupéré ; le véritable rendement est de 76 %.

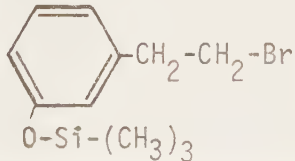
A l'appui de la configuration trans du dérivé bromé 67, on peut citer les arguments suivants : en résonance magnétique nucléaire, on observe



un déblindage de 0,3 ppm du proton H-7_B (dont le signal correspondant est un doublet : $2J = -9$ Hz) , par rapport au proton correspondant de l'apopinène ; cet effet est dû à une interaction spatiale d'origine Van der Waals. Par ailleurs, la notion d'approche des réactifs encombrants du coté opposé (*) au pont gem-diméthylé, est à peu près générale pour les dérivés pinaniques (*).

Le couplage mixte de divers dérivés organométalliques avec le bromure allylique 67 a permis de préparer les dérivés du type 53 avec de forts rendements. Ces réactions de couplages sont catalysées en phase homogène, par le tétrachlorocupate de lithium en solution dans le T H F (68) ; les différents réactifs de Grignard que nous avons utilisés et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II (**).

TABLEAU II

RX	Produit final	Rendement %
CH_3I	<u>53</u>	86 (a)
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	<u>68</u>	81 (a)
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{Cl}$	<u>69</u>	88 (b)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{Cl}$	<u>70</u>	86 (b)
	<u>71</u>	64 (a, c)

(a) : Rendement réel en produit purifié (distillé)

(b) : Rendement calculé d'après l'analyse chromatographique

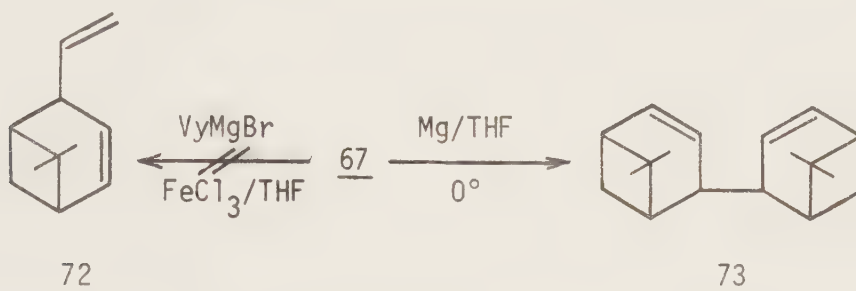
(c) : Le clivage de la liaison -O-Si est réalisé simultanément

(*) La bromation en trans de la nopinone a été démontrée : Voir chapitre II, paragraphe A

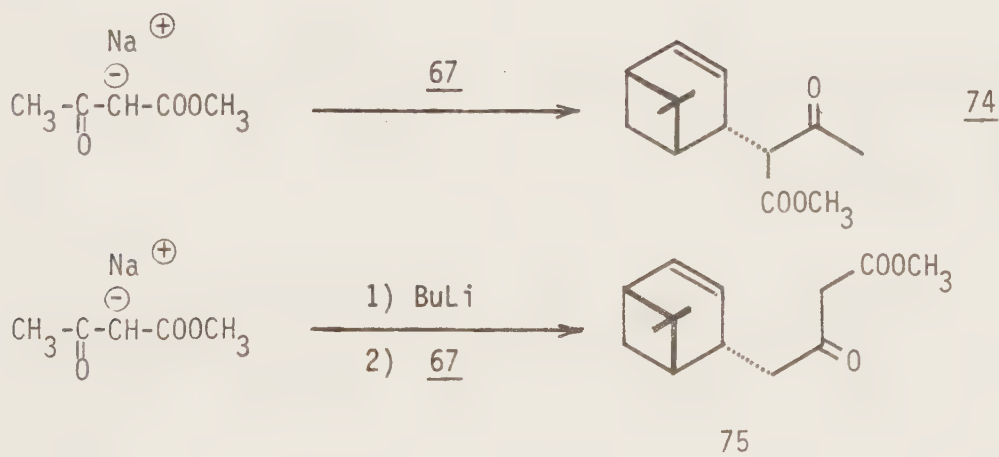
(**) Ce type de réaction est actuellement l'objet d'un regain d'intérêt considérable (69, 70)

Il est clair que cette méthode constitue une synthèse particulièrement rapide du trans- δ -pinène pur 53 ($R = CH_3$).

Cependant, la tentative de couplage du bromure de vinylmagnésium et du bromo-apopinène 67, en présence de chlorure ferrique (68), n'a pas permis d'isoler l'iso-nopadiène espéré 72, mais surtout le dimère de l'apopinène 73 avec un rendement de 66 %. Ce dimère est d'ailleurs le seul produit de la réaction du magnésium avec 67 dans le T.H.F.



La condensation de l'acétylacétate de méthyle avec le bromure allylique 67 en milieu alcalin (NaH , 65° , 12 heures) conduit quantitativement au β -cétoester 74. Le double traitement de l'acétylacétate de méthyle avec l'hydrure de sodium dans le T H F, puis avec un équivalent de butyllithium permet de créer in situ le dianion $^-\text{CH}_2\text{-CO-CH}^-\text{COOCH}_3$ (71), lequel est facilement alcoylé avec le bromure allylique 67 en β -cétoester 75, avec un rendement de 65 %.



L'examen des spectres de R M N des β -cétoesters 74 et 75 apporte un argument en faveur de l'orientation trans de la chaîne portée par le carbone-4, en raison de l'analogie observée pour les déplacements chimiques des gem-diméthyles de ces deux composés avec les dérivés 53 et 68 à 71 (voir tableau ci-dessous) ; notons cependant que ce genre de conclusion peut être sujette à caution, et doit être en conséquence utilisée avec circonspection (72).

	<u>53</u>	<u>68</u>	<u>69</u>	<u>70</u>	<u>71</u>	<u>74</u>	<u>75</u>
Me-8	1,28	1,30	1,31	1,30	1,30	1,30	1,30
Me-9	0,90	0,90	0,88	0,88	0,90	0,95	0,95

CHAPITRE IV

SYNTHESES DE DIVERS DERIVES BICYCLO [4.1.1] OCTANIQUES

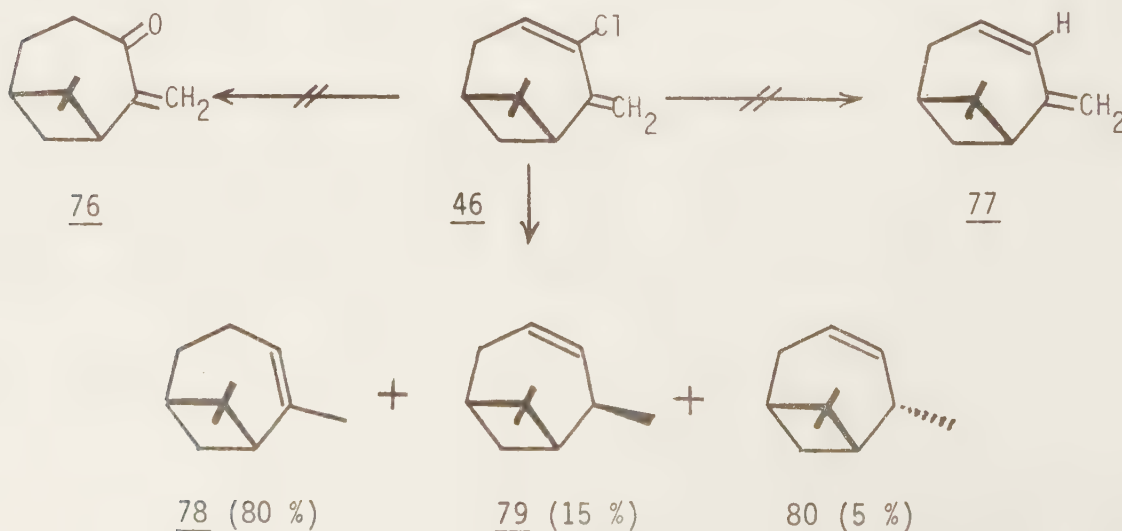
Les halogénures vinyliques 44, 46 et 49a obtenus précédemment de façon quasi univoque peuvent conduire aux hydrocarbures non halogénés correspondants par clivage de la liaison C-Cl.

A - HYDROGENOLYSE DES HALOGENURES VINyliQUES

Au début de ce travail, ne disposant que de l'halogénure di-énique 46, nous avons tenté de substituer à l'atome de chlore soit un oxhydryle soit un atome d'hydrogène. Il s'est avéré que toutes les tentatives d'hydrolyse directe de l'halogénure 46 devant conduire à 76, ont donné des résultats négatifs : dans tous les cas, on retrouve le produit de départ inchangé, ou bien résinifié selon les conditions expérimentales utilisées.

L'hydrogénation catalytique (dans différentes conditions) s'est trouvée également impuissante à transformer 46 en produit non halogéné 77 : on retrouve 46 inchangé. Il en a été de même pour l'hydrogénéolyse de 46 avec des agents aussi puissants que l'aluminohydrure de lithium à 120° pendant des périodes allant jusqu'à 92 heures : là encore, le produit de départ a toujours été récupéré inchangé. (Voir plus haut, chapitre III, paragraphe A).

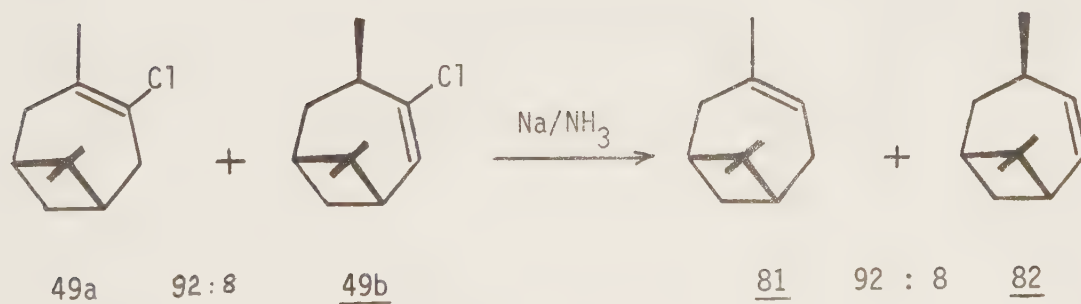
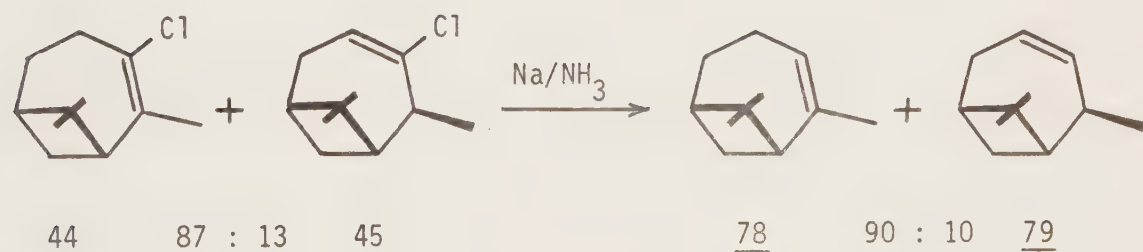
Seule, l'hydrogénéolyse de 46 par le sodium dissous dans l'ammoniac liquide (73) a donné un résultat positif ; malheureusement, le clivage de la liaison C-Cl est accompagné de la réduction partielle du système diénique. Ainsi obtenons-nous après réaction, un produit brut constitué des trois produits 78, 79 et 80 dont la séparation au moyen des techniques habituelles s'est avérée très difficile.



En effet, les trois oléfines isomères 78, 79 et 80 ne donnent qu'un seul et même pic en chromatographie en phase gazeuse, avec des phases stationnaires réputées sélectives : squalane, tris-(cyanoéthoxy)-1,2,3 propane (T.C.E.P.) adsorbées sur Chromosorb rose (P) ou blanc (W). Connaissant, pour cette technique, les rôles importants joués par la nature de l'adsorbant et par la température, comme il a été montré lors de séparations délicates en série pinanique (74), nous avons tenté la séparation de ces oléfines au moyen de phases stationnaires très polaires (par exemple LAC 296) en utilisant cette fois comme adsorbant le Chromosorb gris (G). Nous avons ainsi séparé avec succès les trois oléfines 78, 79 et 80 dont les structures ont été aisément déduites de leurs spectres de R M N (*).

L'oléfine 78, homologue de l' α -pinène, qui est présente à 80 % environ dans le mélange, ne peut cependant pas être séparée de cette façon en quantité suffisamment importante pour permettre une étude chimique.

Aussi est-il plus avantageux de répéter l'expérience avec les halogénures vinyliques 44 et 49a qui sont susceptibles de conduire à des produits uniques.



(*) La différenciation des deux oléfines 79 et 80 est immédiate d'après leurs spectres de R M N respectifs : seule, l'oléfine cis 79, pour laquelle existe un effet stérique important entre les méthyles -10 et -11, présente des signaux correspondants déplacés vers les champs faibles.

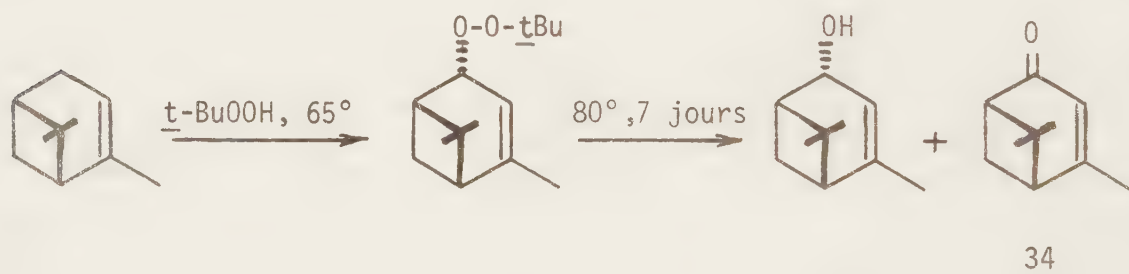
Partant des mélanges riches en oléfines tétrasubstituées 44 et 49a, on obtient, après hydrogénolyse par un excès de sodium dissous dans l'ammoniac liquide, les oléfines correspondantes 78 et 81, accompagnées respectivement de leurs isomères 79 et 82 (en faibles quantités), avec des rendements compris entre 70 et 85 %.

Les couples d'oléfines isomères 78 et 79 d'une part, 81 et 82 d'autre part, peuvent être analysés par C P V (voir ci-dessus), cependant les deux mélanges sont utilisés tels quels pour leur étude chimique ultérieure.

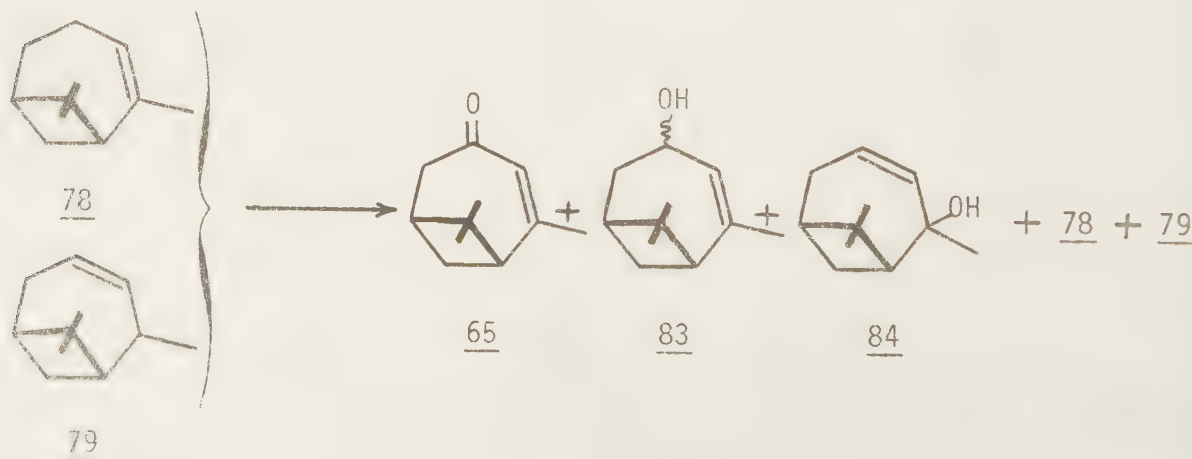
B - OXYDATION ALLYLIQUE DES OLEFINES 78 et 79

a) Hydroperoxyde de t-butyle

L'oxydation de l' α -pinène par l'hydroperoxyde de t-butyle constitue une méthode pratique d'accès aux dérivés de la verbénone 34. La réaction procède par formation intermédiaire d'un peroxyde mixte d' α -piné-nyle et de t-butyle, dont la pyrolyse subséquente conduit principalement à un mélange de verbénol et de verbénone par clivage de la liaison peroxydique (30).



Appliquée au mélange des deux oléfines 78 et 79, cette réaction conduit à un mélange complexe, mais comprenant principalement, d'après les analyses spectrales et chromatographiques, une partie cétonique constituée d'homoverbénone 65 et une partie carbinolique comprenant l'homoverbénol 83 et un alcool tertiaire pour lequel nous proposons la structure 84.

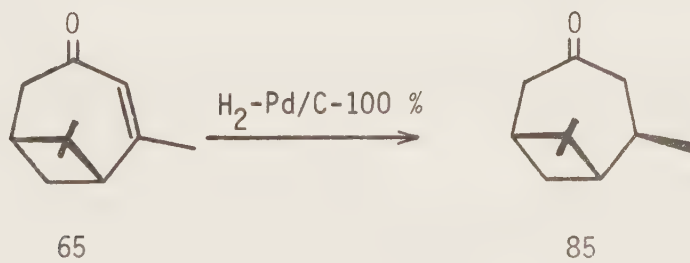


Le mélange ainsi obtenu est soumis, sans autre purification ni tentative de séparation de ses composants, à l'oxydation chromique en milieu acide et à froid (0°) pendant 6 heures. De cette façon, l'homo-verbénol 83 est transformé en homo-verbénone 65, et le carbinol tertiaire 84 subit la même oxydation après un réarrangement allylique (75).

En effet, le spectre infra-rouge du produit brut d'oxydation montre la disparition totale de toute bande d'absorption dans la région 3000-3600 cm⁻¹. L'analyse chromatographique en phase vapeur sur colonne polaire (S.A.I.B.) indique la présence d'un produit largement prédominant (80 %) : l'homo-verbénone 65 ; les temps de rétention comparativement très courts des autres produits laissent supposer que ce sont des hydrocarbures : vraisemblablement des produits de départ, accompagnés d'hydrocarbures réarrangés. Une chromatographie rapide sur colonne d'alumine neutre permet d'éliminer ces hydrocarbures (éluant : hexane) et de récupérer la cétone 65 pure (éluant : acétate d'éthyle).

L'homoverbénone 65 préparée de cette façon présente un pouvoir rotatoire spécifique égal à -33° (C = 3,4 ; cyclohexane).

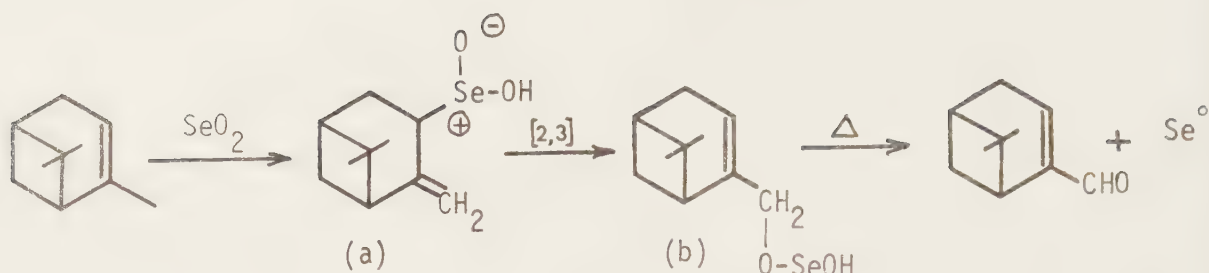
Les arguments spectroscopiques à l'appui desquels nous proposons pour l'homo-verbénone la structure 65 seront développés dans un chapitre suivant, lors d'une étude physico-chimique approfondie de cette cyclénone particulière.



Par hydrogénation catalytique (Palladium à 5 % sur charbon de bois, méthanol), l'homo-verbénone 65 conduit quantitativement à la cétone saturée 85 (ou homo-verbanone), dans laquelle le méthyle-11 a une configuration cis, l'hydrogénation catalytique ayant lieu par la face la moins encombrée de la molécule.

b) Anhydride sélénieux

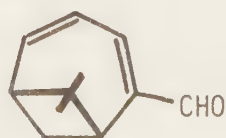
L'oxydation sélénieuse de l' α -pinène conduit principalement au myrténal avec un rendement de l'ordre de 50 à 60 % (76). Cette réaction, conduite à 78°, provoque également une importante résinification (40 à 50 %). Il n'y a pratiquement pas d'oxydation sur la position allylique secondaire (ce qui conduirait à la verbénone). Le mécanisme de l'oxydation sélénieuse, longtemps controversé (77) a récemment été élucidé (78) : l'anhydride sélénieux réagit initialement avec l'oléfine (ici avec l' α -pinène) pour conduire à un acide allylsélénique (a), qui donnerait un ester de sélénium II (b) à la suite d'un réarrangement sigmatropique [2, 3].



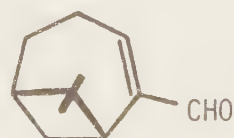
Appliquée au mélange des deux oléfines 78 et 79, cette réaction conduit dans ces mêmes conditions à un mélange contenant neuf constituants d'après l'analyse chromatographique en phase vapeur sur colonne polaire (REOPLEX 400, 135°). Cependant, un composé apparaît comme largement prédominant : environ 70 % du produit total. Il est séparé par chromatographie en phase gazeuse préparative, et ses caractéristiques spectrales permettent de lui attribuer la structure 86 :

- En résonance magnétique nucléaire, présence d'un singulet à δ : 9,37 ppm (proton d'aldéhyde insaturé) et trois protons éthyléniques répartis dans la région 6 à 6,8 ppm.
- En spectroscopie infra-rouge, présence confirmée de la fonction aldéhyde (deux bandes à 2720 et 2820 cm^{-1}) et d'un système diénonique (bandes très intenses à 1675 et 1575 cm^{-1})
- En spectroscopie ultra-violette, l'existence d'une forte conjugaison est à nouveau confirmée dans la structure 86, par la valeur élevée de la longueur d'onde du maximum d'absorption : $\lambda_{\text{max}} = 321 \text{ nm}$ (éthanol) ; par ailleurs, la valeur relativement faible du ϵ_{max} coefficient d'extinction moléculaire ($\epsilon = 7500$) est compatible avec un système diénique homo-anulaire.

Nous n'avons pas approfondi l'étude de cette réaction, en vue de donner une explication pour la formation du composé 86.



86



87

Nous reviendrons ultérieurement sur cette molécule intéressante et sur ses caractéristiques spectrales très particulières dans un chapitre consacré plus spécialement à l'étude physico-chimique de ce type de composé.

Parmi les autres produits formés lors de cette oxydation sélénieuse, nous n'avons isolé (par C P V) et identifié qu'un seul composé : l'homo-myrténal 87 (environ 15 % du produit total) dont la structure est déterminée par spectroscopies ultra-violette, infra-rouge et de R M N.

C - SYNTHESE DE BICYCLO [4.1.1] OCTANONES PAR HYDROBORATION

Les nombreux travaux de H.C. BROWN ont permis à la réaction d'hydroboration des oléfines d'être maintenant très largement utilisée pour accéder aux carbinols à partir de celles-ci, et de là aux dérivés carbonylés correspondants (79). Deux méthodes principales sont offertes à l'expérimentateur :

- Soit l'hydroboration de l'oléfine, suivie d'oxydation du borane intermédiaire (péroxyde d'hydrogène en milieu alcalin) (*), puis oxydation chromique classique en dérivé carbonylé. (Voir par exemple la référence 80).

- Soit l'hydroboration de l'oléfine, puis oxydation chromique directe du borane intermédiaire en dérivé carbonylé (32). Les composés carbonylés épimérisables, ou sensibles aux milieux acides ou basiques peuvent être obtenus de cette manière dans de bonnes conditions en traitant le borane intermédiaire par le réactif de SARRETT (81).

Cette réaction est stéréosélective ; en outre, son rendement peut dépendre des contraintes stériques.

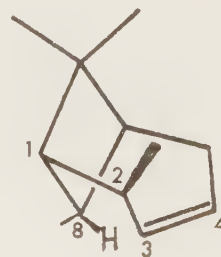
Appliquée aux oléfines 78 et 79 d'une part, et aux oléfines 81 et 82 d'autre part, cette méthode a permis d'accéder dans de bonnes conditions à des bicyclo [4.1.1] octanones.

1) Hydroboration-oxydation du mélange des deux oléfines 78 et 79

Le diborane préparé in situ dans le T H F réagit avec les oléfines 78 et 79 (de pourcentages respectifs 90 % et 10 % environ) pour conduire, après oxydation chromique du borane intermédiaire, à la cétone 63 contaminée par quelques % de la cétone épimère 64 et à l'exclusion de la cétone 85.

L'analyse chromatographique en phase vapeur (colonnes polaires) est formelle sur ce point : nous n'avons jamais détecté une trace de la cyclanone 85 normalement attendue par hydroboration de l'oléfine 79. Ce résultat ne peut trouver d'explication qu'à partir des deux hypothèses suivantes :

a) L'oléfine 79, qui ne possède vraisemblablement que la conformation chaise représentée ci-contre, ne réagit pas du tout avec le diborane à cause de l'interaction entre la double liaison et l'hydrogène porté par le carbone 8, ce qui provoque un empêchement stérique, non négligeable d'après le modèle moléculaire.



79

(*) Nous signalons, à la suite de nos propres observations, la formation d'une quantité non négligeable d'hydropéroxyde de tétrahydrofurannyle lors de l'oxydation du borane intermédiaire par H_2O_2 . Ce peroxyde est ensuite décomposé et retrouvé sous forme de butyrolactone dans le produit de réaction.

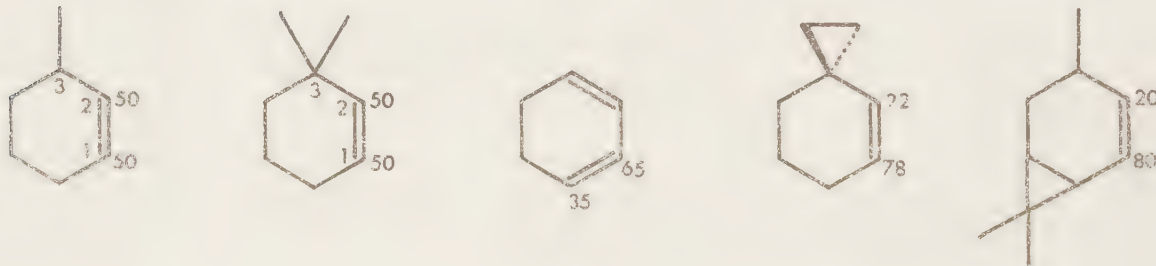
b) L'attaque du diborane aurait lieu exclusivement sur le carbone 3, pour conduire, après oxydation, à la même cyclanone 63 obtenue de façon univoque par hydroboration de l'homo- α -pinène 78.

Cette dernière hypothèse est à rejeter pour deux raisons : d'abord parce qu'on récupère l'oléfine 79 pratiquement inchangée, et ensuite parce qu'aucun effet électronique ne nous semble suffisant pour justifier l'orientation de l'hydroboration sur le carbone 3 uniquement.

Pour appuyer cette affirmation, rappelons que l'addition du diborane sur une double liaison peut être influencée par des effets stériques et par des effets électroniques :

α) Effets stériques : d'une façon générale, l'approche du diborane a lieu "du côté le moins encombré" de la molécule (79). Pour des molécules cycliques, il peut arriver cependant que cette notion soit difficile à estimer : l'encombrement occasionné par un simple atome d'hydrogène (de configuration favorable) par exemple, peut l'emporter sur celui d'un groupe tertio-butyle pour orienter la réaction, surtout lorsque la diborane est remplacé par un borane plus encombrant comme le thexylborane (voir par exemple 82).

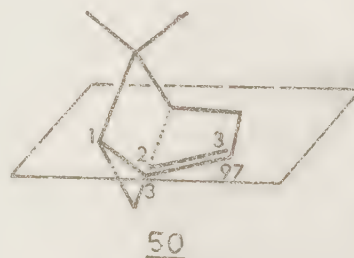
β) Effets électroniques : on sait que l'addition d'un borane sur une double liaison dissymétrique est du type anti-MARKOVNIKOV : la fixation du bore est très largement prédominante sur le carbone le moins substitué. Lorsque la double liaison est secondaire-secondaire, les résultats sont souvent moins prévisibles, et les effets stériques peuvent être déterminants (voir ci-dessus).



Cependant, lors de l'hydroboration du diméthyl-3,3 cyclohexène par le diborane, on s'aperçoit que l'effet inducteur donneur d'électrons du gem-diméthyle compense l'effet stérique qui aurait dû conduire à une fixation du bore plus importante sur le carbone-1 que dans le cas de l'oléfine monométhylée (en utilisant le disiamylborane, l'effet stérique l'emporte à nouveau) (83).

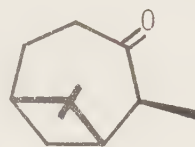
Inversement, un groupe attracteur d'électrons comme une double liaison conjuguée oriente l'hydroboration de façon tangible. Un cyclopropane, qui a un certain caractère de double liaison, peut exercer une influence semblable, à condition que le plan de la double liaison soit également le plan bissecteur du cyclopropane comme dans le spiro[2,5]octène-4. Si cette condition n'est pas remplie, comme dans le cas du cis Δ -4 carène, le résultat est opposé.

Dans le cas de l'apopinène 50, molécule pour laquelle le plan contenant la double liaison est sensiblement bissecteur du cyclobutane, on observe un effet identique et même plus prononcé (84). Ce phénomène serait peut être à mettre au compte du caractère attracteur d'électrons du cyclobutane qui serait

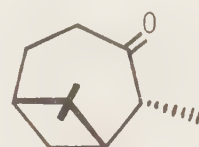


ainsi conjugué avec la double liaison. (De nombreux chercheurs travaillent actuellement sur ce problème).

Pour les bicyclo [4.1.1] octènes-2, le plan de la double liaison n'est plus tout à fait orthogonal au plan moyen du cyclobutane. D'après les exemples que nous venons de citer, cette différence peut suffire pour prévoir que la différence de réactivité entre les carbones 2 et 3 sera beaucoup moins prononcée que dans le cas de l'apopinène par exemple.



63



64

Analyse du produit d'hydroboration

En fait, la cycloheptanone 63 est souillée d'environ 5 à 30 %, suivant les cas, de la cyclanone épimère 64, comme le montrent l'analyse chromatographique sur colonne polaire très sélective (REOPLEX 400 adsorbé sur Chromosorb G) et, de façon moins nette, le spectre de R M N.

- Si le solvant est le tétrachlorure de carbone, les signaux correspondant aux méthyles 9 et 11 sont confondus pour les deux isomères 63 et 64. Seul, permet de les distinguer, le singulet attribué au méthyle-10, mesuré à 43,5 Hz pour 63 et 47 Hz pour 64.

Cependant, un effet de solvant aromatique permet de lever toute ambiguïté (voir plus bas).

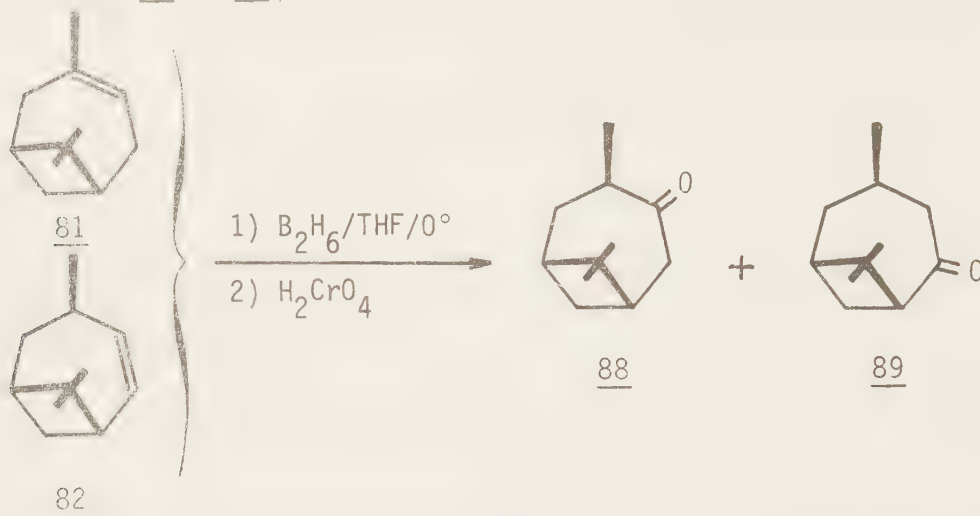
Cette équilibration entre les deux cétones 63 et 64 a lieu au cours de l'oxydation chromique, qui est opérée à froid et en milieu fortement acide. Cependant, pour des oxydations chromiques réalisées à 0°, on obtient des mélanges très riches en cétone 63 (95 %) qui serait plus stable d'après l'examen du modèle moléculaire, puisque possédant le méthyle-11 de configuration équatoriale, l'ensemble de la molécule adoptant une des conformations chaises croisées rendant les interactions stériques minimum.

D'autres arguments à l'appui des structures proposées pour les cyclanones 63 et 64 seront développés ultérieurement lors de l'étude structurale détaillée de l'ensemble de ces cétones.

Par conséquent, puisque nous retrouvons l'oléfine 79 pratiquement inchangée après l'hydroboration du mélange des deux oléfines 78 et 79, cette réaction constitue un moyen indirect de l'obtenir pure, par simple chromatographie du produit brut d'hydroboration sur colonne d'alumine, en utilisant comme éluant un hydrocarbure tel que l'hexane. Rappelons que la séparation de cette oléfine à l'état pur n'avait pu être réalisée de façon préparative par chromatographie en phase vapeur du mélange des deux oléfines isomères 78 et 79.

2) Hydroboration du mélange des deux oléfines 81 et 82

Soumises à l'action d'un excès de diborane dans le T H F à 0° pendant 6 heures, les deux oléfines 81 et 82 conduisent au mélange des deux cétones 87 et 88 normalement attendues dans ce cas.

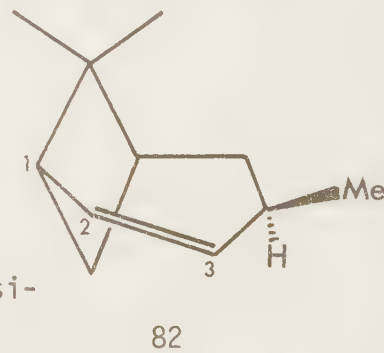


Partant d'un mélange dont la composition est de 92 % en 81 et 8 % en 82, on obtient le mélange des deux cyclanones 88 et 89 dans les proportions 91 % et 9 % respectivement. Mais, sachant que l'analyse chromatographique du produit brut d'hydroboration montre la présence de l'oléfine 81 inchangée (environ 5 %), on peut supposer que celle-ci est moins réactive que l'oléfine 82 dans ces conditions expérimentales.

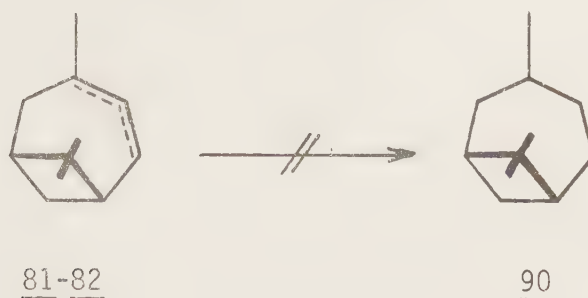
Ce résultat se trouve confirmé en procédant à l'hydroboration avec un défaut de diborane : la distillation fractionnée du produit brut de réaction permet de séparer deux fractions : la première ($E_b = 65^\circ$) essentiellement constituée d'une partie de l'oléfine 81 pure qui n'a pas réagi, et la deuxième ($E_b : 60-62^\circ$) constituée par le mélange des deux cétones 88 et 89 (rapport 3 : 2).

Il n'est évidemment pas possible de préciser, à partir de ces résultats expérimentaux, les pourcentages d'attaque du diborane sur les carbones 2 et 3 de l'oléfine 82 (conduisant respectivement aux cyclanones 89 et 88). Pour le savoir, il aurait fallu opérer à partir de cette oléfine 82 pure (exempte de 81) ce que nous n'avons jamais pu obtenir.

Cependant, ces résultats corroborent les conclusions que nous avons émises précédemment, pour ce qui concerne la différence de réactivité entre les oléfines en 2 (78 et 82) et les oléfines en 3 (79 et 81). L'examen des modèles moléculaires montre que les oléfines en 2 ont une conformation quasi-chaise, et ne présentent pas d'encombrement stérique notable pour gêner l'approche du diborane, tandis que les oléfines en 3 ne présentent pas de face particulièrement dégagée pour l'approche de ce réactif. Cependant, l'oléfine trisubstituée 81 apparaît un peu plus réactive que l'oléfine disubstituée 79.



Par ailleurs, nous n'avons pu hydrogéner les oléfines 81 et 82 en vue d'obtenir l'hydrocarbure saturé correspondant 90 : en variant



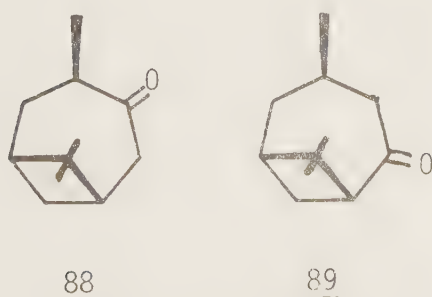
les conditions expérimentales, tant par la nature du solvant (alcools, acétate d'éthyle) que par celle du catalyseur : insoluble (palladium à 5 ou 10 % sur charbon actif, oxyde de platine) ou soluble (chlorure de tris-tri-phénylphosphine-rhodium), nous n'avons récupéré que l'oléfine 81 (excepté dans le cas de PtO_2 où une importante polymérisation est observée). Par conséquent, ces tentatives de réduction se résument à une simple isomérisation de 82 en 81 (*).

Ces résultats négatifs ne peuvent également trouver une explication que dans la situation peu accessible au catalyseur de la double liaison de l'oléfine 81, raison que nous avons invoquée ci-dessus pour l'hydroboration.

Les structures proposées pour les cyclanones 88 et 89 sont déduites de l'examen des spectres infra-rouges, de R M N, et principalement des spectres ultra-violet. En effet, pour distinguer deux structures voisines telles que 88 et 89, la formule de MARONI permet de supprimer rapidement toute ambiguïté (87). Cette règle semi-empirique relie la longueur d'onde λ_{max} du maximum d'absorption du carbonyle (correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$) au nombre de substituants alcoyles du carbonyle, par le truchement d'incrémentes appropriés $\Delta\lambda$:

$$\lambda_{\text{max}} = 272 + \Delta\lambda \text{ nm (éthanol)}$$

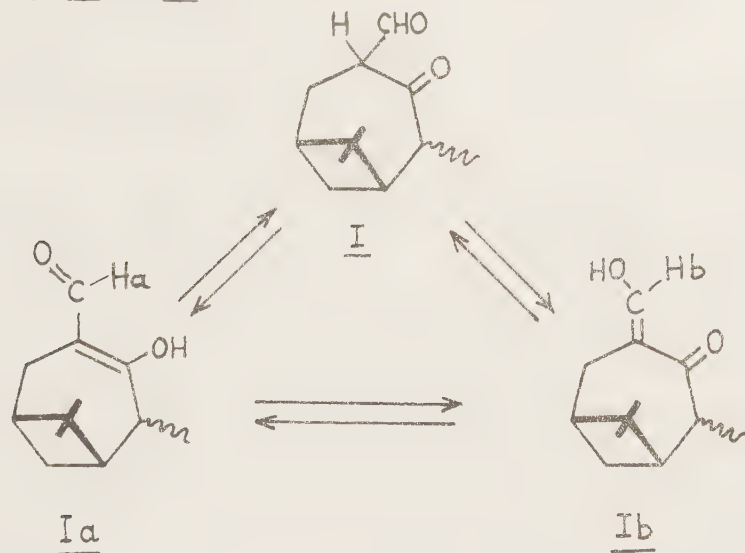
avec $\Delta\lambda = 1,5 \alpha_1 + 5,5 \alpha_2 + 3,5 \alpha_3 + 2 \beta_1 + 2,5 \beta_2 + 5 \beta_3$, somme dans laquelle les coefficients $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \beta_1, \beta_2$ et β_3 désignent les premières, deuxièmes et troisièmes substitutions sur les carbones α et β respectivement.



	λ_{max} calculé	λ_{max} mesuré
<u>88</u>	280,5 nm	279 nm
<u>89</u>	291,5 nm	291 nm

(*) des isomérisations similaires ont déjà été observées lors de réductions catalysées au palladium de l' α -guaïène (85) et du guaïol (86).

L'hydroxyméthylène 91 dérivé de la cétone 63 peut exister sous trois formes I, Ia et Ib :



En série bicyclo [3.1.1] heptanique : par exemple dans le cas de l'iso-pinocamphone 26a, homologue inférieur de la cétone 63, on admet que l'on observe pratiquement jamais de forme Ia. Ceci a été montré à l'appui des travaux antérieurs de GARBISCH (90) et de l'étude des spectres de R M N des α -formyl-cétones (91).

Dans cette série bicyclo [4.1.1] octanique, le composé 91 semble être presque exclusivement sous la forme Ia, ce qui est tout à fait exceptionnel d'après les travaux de GARBISCH. En effet, l'examen du spectre de R M N de 91 (aussi bien pour l'isomère cis que pour l'isomère trans), montre l'absence de tout proton éthylénique H_b dans la région de 5 à 8 ppm (unités δ), ce qui permet d'éliminer d'emblée la forme Ib, et la présence de deux singulets à 9,15 et 15,3 ppm, d'égale intensité (proton aldéhydique et proton énolique), qui permet d'attribuer aux composés 91 (cis et trans) la forme Ia.

Cependant, il ne faut pas oublier que l'équilibre entre les formes Ia et Ib est rapide, tandis que l'équilibre entre I et Ia, I et Ib est lent comparativement, si bien que dans les conditions normales d'enregistrement du spectre de R M N, on n'observe que le signal correspondant à une moyenne entre les énoles Ia et Ib d'une part, et le signal correspondant à la forme I pure d'autre part (pratiquement, cette forme I est inexistante).

GARBISCH (90) calcule sur différents exemples les pourcentages des deux formes Ia et Ib d'après le déplacement chimique δ_0 observé (pour H_a et H_b) en prenant comme références, pour H_a , le déplacement chimique observé pour l'hydroxyméthylène-camphre (soit $\delta_a = 6,71$ ppm), qui n'existe que sous la forme Ib, et pour H_b , le déplacement chimique observé pour l'aldéhyde salicylique, diminué d'un incrément dû au noyau aromatique (soit $\delta_b = 9,21$ ppm). Dans ces conditions, la fraction molaire de forme Ib est donnée par la relation :

$$N(\text{Ib}) = \frac{\delta_0 - \delta_b}{\delta_a - \delta_b}$$

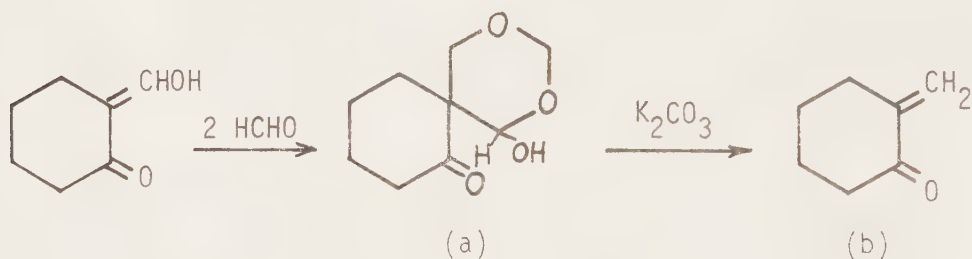
Si nous appliquons cette formule au dérivé 91, nous obtenons :

$$N(Ib) = \frac{0,06}{2,50} = 0,03$$

Par conséquent, nous voyons que 97 % de forme Ia coexistent avec 3 % de forme Ib.

2) Préparation de la méthylène-cétone 92

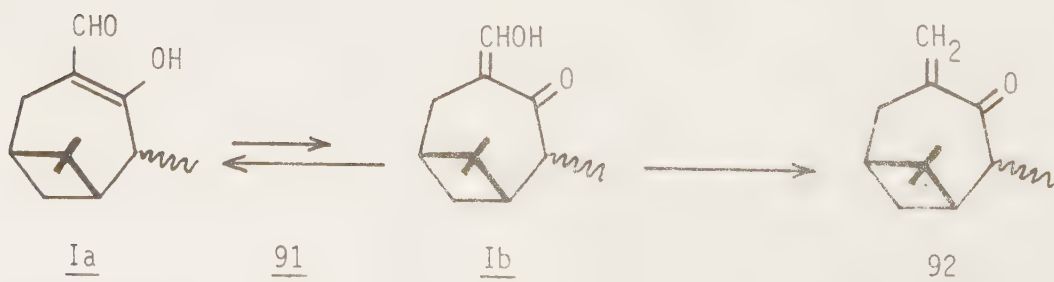
Dans les conditions de la réaction de MANSON et WOOD (88), l'énol 91 (qui existe principalement sous la forme Ia, comme nous venons de le montrer), ne réagit qu'en partie avec le formaldéhyde (rappelons que le mécanisme proposé par les auteurs précités suppose la forme Ib pure au départ). Le formaldéhyde donne intermédiairement avec le substrat un spiro-dioxanne (a) lequel est clivé en présence de carbonate de potassium en méthylène EXO (b).



Mis dans les mêmes conditions, le composé 91 conduit à un produit brut composé d'environ 30 % d' α -méthylène-cétone 92 et 70 % d'énols de départ 91 (cis et trans) inchangés, comme le montre l'analyse chromatographique en phase vapeur sur colonne très polaire (S.A.I.B.).

Cependant, les deux composés épimères 92 (cis et trans) obtenus ne peuvent être séparés par les méthodes habituelles d'analyse.

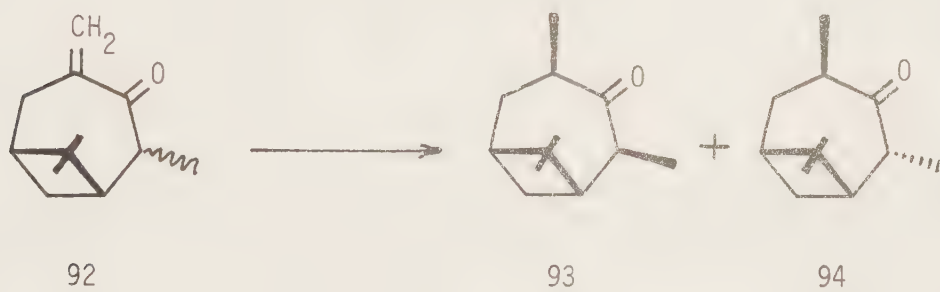
Ces résultats indiquent qu'il y a déplacement partiel de l'équilibre Ia $\rightleftharpoons$ Ib, dans le sens Ib au cours de la réaction.



Le mélange des deux méthylène-cétones épimères 92 (cis et trans) peut cependant être obtenu exempt de produit de départ par distillation fractionnée, et utilisé tel quel pour l'étape suivante.

3) Préparation des cétones diméthylées 93 et 94 :

Par hydrogénation catalytique des méthylène-cétones 92 (Pd à 5 % sur charbon actif, méthanol) à pression et température ordinaires, nous obtenons quantitativement les deux cyclanones 93 et 94, très facilement séparées sur colonne moyennement polaire (CARBOWAX 20 M). L'examen des modèles moléculaires montre que la cétone cis,cis-diméthylée 93 doit adopter une conformation générale plane, contrairement à l'autre isomère 94, qui présente une face plus encombrée. Ceci permet de les identifier *a priori* par C P V : il est connu, en effet, que lorsque deux cyclanones sont séparables sur colonne polaire, celle qui présente une face plus encombrée est éluée plus rapidement, car moins bien adsorbée (92).



(Les proportions de 93 et 94 sont estimées égales d'après la C P V). En outre, les spectres électroniques des cétones 93 et 94 corroborent ce résultat et permettent d'identifier avec certitude chacun de ces deux isomères. Une étude récente des diméthyl-2,6 cyclohexanones a montré que le passage de la cyclohexanone cis,cis-diméthylée à l'isomère cis-trans-diméthylé est accompagné de deux effets sur les spectres ultra-violet et plus particulièrement pour la bande R (transition $n \rightarrow \pi^*$) du carbonyl : un effet bathochrome de 9 nm et un effet hyperchrome de 9 unités (93).

A titre de comparaison, nous avons rassemblé les résultats expérimentaux avec ceux qui concernent les deux cétones 93 et 94 dans le tableau ci-après :

			<u>93</u>	<u>94</u>
λ_{max} (nm)	286 (octane)	295 (octane)	290 (éthanol)	297 (éthanol)
ϵ	18,5	27,5	80	96

Les structures proposées pour les cyclanones 93 et 94 ont de plus été vérifiées par résonance magnétique nucléaire à l'aide de la méthode A.S.I.S., comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE V

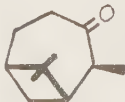
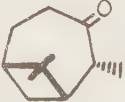
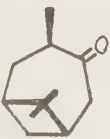
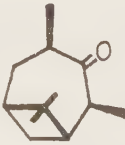
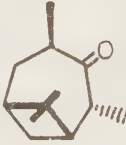
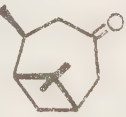
ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES BICYCLO [4.1.1] OCTANONES :

TENTATIVE D'ANALYSE CONFORMATIONNELLE

A - ABSORPTION INFRA-ROUGE :

Pour les sept bicyclo [4.1.1] octanones-3 dont nous disposons, nous avons mesuré la fréquence d'absorption correspondant à la vibration détirement du carbonyle. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

(Afin de rendre le tableau plus homogène, nous n'avons pas toujours respecté les configurations absolues des cyclanones).

							
	<u>18</u>	<u>63</u>	<u>64</u>	<u>88</u>	<u>93</u>	<u>94</u>	<u>85</u>
$\nu_{C=O}$ (cm^{-1})	1700	1701	1699	1696	1700	1700	1700

valeurs mesurées pour des échantillons disposés en films, après étalonnage soigné du spectrophotomètre (PERKIN ELMER 257). $\Delta\nu = \pm 2cm^{-1}$.

Excepté pour la cétone 88, qui présente une fréquence d'absorption un peu plus faible, toutes les autres absorbent à 1700 cm^{-1} en moyenne. Cette fréquence est identique à celle d'une cycloheptanone libre (94) ; ainsi, l'angle ϕ de la liaison carbonyle peut être évalué à l'aide des formules empiriques.

$$\nu_{C=O} = 1278 + 68 k - 2,2 \phi \quad (95) \quad (97) \quad \phi \curvearrowright C=O$$

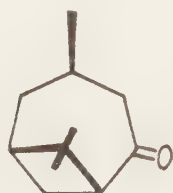
$$\text{avec } k = 10,24 \quad (96)$$

Nous trouvons ainsi une valeur moyenne $\phi = 124^\circ$; la valeur couramment adoptée pour l'angle ϕ d'une bicyclo [3.1.1] heptanone est de 116° (98).

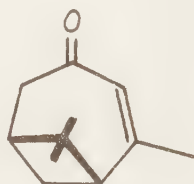
Notons la valeur anormalement faible observée pour la fréquence d'absorption du carbonyle de la cyclanone 89, seule bicyclo [4.1.1] octanone-2 dont nous disposons, et qui est de : $1682 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Si nous comparons cette valeur à celle qui a été observée pour la cyclanone-3 85 de structure voisine, nous notons une diminution de $\nu \text{ C=O}$ de l'ordre de 18 cm^{-1} .

Bien que le groupe carbonyle soit en général beaucoup moins sensible aux effets électroniques (inducteurs ou mésomères) qu'à la tension du carbonyle (concrétisée par la valeur de l'angle ϕ), cette valeur n'en reste pas moins tout à fait anormale. A première vue, cette diminution de 18 cm^{-1} pour $\nu \text{ C=O}$ pourrait être mise au compte d'une certaine interaction d'origine électronique entre le carbonyle et le cyclobutane.

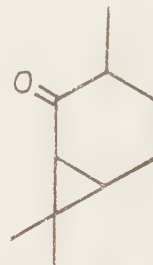
De même, l'homoverbénone 65 présente un $\nu \text{ C=O} = 1650 \text{ cm}^{-1}$, valeur plus faible d'environ 20 cm^{-1} que celle normalement attendue pour une cétone α, β insaturée de ce degré de substitution.



89



65



95

Nous reviendrons plus loin sur cette possibilité d'une conjugaison entre un groupe insaturé et le cyclobutane, au cours de notre étude sur l'absorption de ces cétones dans l'ultra-violet.

Notons que la spectrophotométrie infra-rouge avait déjà mis en évidence une "conjugaison" entre un carbonyle et un petit cycle (cyclopropanique), par exemple dans le cas de la carone-5 95, pour laquelle un abaissement de 40 cm^{-1} est observé pour $\nu \text{ C=O}$ (99).

B - ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

Nous avons montré précédemment comment pouvait être utile l'examen des spectres ultra-violets pour contribuer à la détermination des structures, par exemple des cétones 93 et 94.

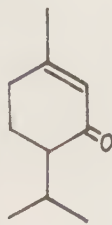
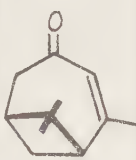
Cependant, les spectres électroniques des dérivés carbonylés α, β insaturés tels que 65, 86 ou 87 sont révélateurs d'un phénomène bien plus intéressant.

En effet, le spectre de l'homoverbénone 65, par exemple, présente un maximum d'absorption à :

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 253 \text{ nm}$$

ce qui correspond à un effet bathochrome de 17 à 18 nm par rapport à la valeur observée pour la pipéritone 96, ou par rapport à la valeur calculée

d'après les règles de WOODWARD (100).

								
<u>96</u>	<u>97</u>	<u>34</u>	<u>65</u>	<u>98</u>	<u>99</u>	<u>87</u>	<u>86</u>	
(nm) EtOH max	235	245	253	253	228	247	235	321
ϵ	17800	7200	6840	10300	18600	8900	8600	7500

En série bicyclo [3.1.1] heptanique, la même anomalie avait été constatée pour la verbénone 34 et le myrténal 99 entre autres, par MOORE et FISHER dès 1955 (101) et plus récemment par TEISSEIRE et Coll. (102) (*). Les premiers auteurs ayant remarqué que l'effet bathochrome étant accompagné d'un effet hypochrome important (voir tableau), avaient émis l'hypothèse que la planéité rigide du chromophore par rapport au cyclobutane ne pouvait être invoquée pour expliquer ces effets. Selon ces auteurs, l'effet bathochrome observé pour des composés tels que 34 ou 99 pourrait être attribué à une certaine localisation de l'énergie sous forme d'énergie de tension du système bicyclo [3.1.1] heptanique, de telle façon que l'énergie d'excitation du chromophore soit diminuée de 8 k.cal.mole⁻¹ environ.

D'autre part, TEISSEIRE et Coll. ont formulé l'hypothèse plus hardie d'une sorte de mixage des électrons π du chromophore avec les orbitales σ du cyclobutane, schématisé ci-dessous, qui expliquerait par ailleurs, la conversion photochimique facile de la verbénone 34 en chrysanthénone 100.



(*) Un effet semblable est observé pour la thioverbénone (103).

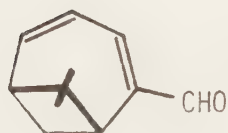
Quoique séduisante, l'explication fournie par les premiers auteurs ne nous paraît pas suffisante. En effet, lorsqu'on passe d'un dérivé bicyclo [3.1.1] heptanique tel que 34 à son homologue supérieur 65, nous observons les mêmes effets bathochrome et hypochrome (voir tableau).

Or, la tension du système bicyclique est sans aucun doute très différente dans les deux cas ; la seule particularité commune aux deux composés est la situation du chromophore en α du cyclobutane.

Le phénomène est encore plus accentué pour l'aldéhyde diénique 86 pour lequel on observe :

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 321 \text{ nm} \quad (\epsilon = 7500)$$

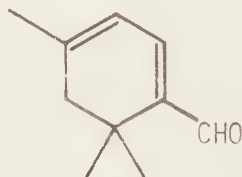
valeur à nouveau supérieure de 15 à 17 nm à celles qui seraient prédites par les règles de WOODWARD ou observées pour les chromophores comparables, mais ne possédant pas de cyclobutane, comme par exemple l'aldéhyde insaturé 101 (104) ou le déhydrochamaecynénal 102 (105).



$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 321 \text{ nm}$$

$$\epsilon = 7500$$

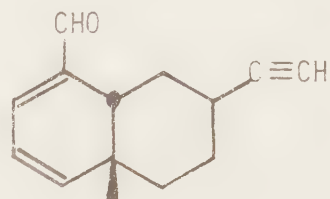
86



$$\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}} = 308 \text{ nm}$$

$$\epsilon = 8800$$

101



$$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 305 \text{ nm}$$

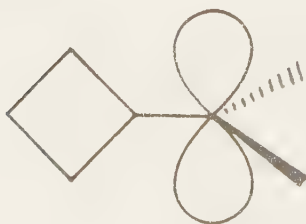
$$\epsilon = 7500$$

102

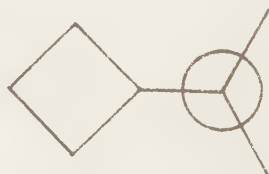
L'examen du modèle moléculaire indique que pour le composé 86, le système diénique homoannulaire est situé exactement dans le plan bissecteur du cyclobutane ; cette particularité existe également pour les composés 34, 65 et 97.

Pour l'homo-myrténal 87, l'effet bathochrome est pratiquement annulé, comparativement à son homologue inférieur 99 (voir tableau). L'explication réside vraisemblablement dans le fait que le plan de la double liaison n'est plus le plan bissecteur du cyclobutane : l'examen du modèle moléculaire de 87 montre qu'il s'en écarte d'un angle de 25° environ.

Des calculs récents ont démontré que le cation cyclobutylcarbinyle présente un minimum d'énergie très net lorsqu'il adopte la conformation bissectée (a) plutôt que la conformation (b) (106). La conformation (a) est



(a)



(b)



103

celle qui permet le recouvrement maximum entre une orbitale non liante dégénérée (de type WALSH) du cyclobutane avec l'orbitale p du cation cyclobutyl-carbinyle.

Une telle interaction existe de façon très évidente dans le tri-cyclo [3.3.0.0^{2,6}] octadiène 103 (107), pour lequel les deux systèmes π perpendiculaires et les quatre orbitales de WALSH du cyclobutane sont disposés de façon idéale pour qu'une interaction ait lieu. Pour ce composé, qui n'est formellement qu'un diène non conjugué, le spectre électronique présente une absorption exceptionnelle commençant vers 300 nm ($\epsilon = 190$), et qui est la preuve directe de l'existence de cette interaction (108).

Bien qu'aucun calcul n'ait été effectué jusqu'à ce jour sur des énones conjuguées avec un cyclobutane (comme 34, 65 ou 97), il est très probable que l'effet bathochrome observé pour ces énonés puisse être associé avec une certaine interaction entre un niveau π de l'énone et les orbitales de WALSH de cyclobutane (109).

Pour tous ces composés, la spectroscopie photo-électronique apportera probablement beaucoup d'informations sur ces phénomènes (*).

C - RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Les bicyclo [4.1.1] octanones diversement méthylées 18, 63, 64 85, 88, 89, 93 et 94 peuvent exister préférentiellement sous des conformations privilégiées. Une analyse conformationnelle sommaire peut être réalisée par R M N au moyen de la méthode ASIS (*) en utilisant la règle empirique du plan de CONNOLLY-Mc GRINDLE, ou encore d'une façon guère plus précise, en utilisant les déplacements chimiques induits par les réactifs de pseudo-contact (lanthanide shift reagents). Nous donnerons nos résultats obtenus successivement avec l'une et l'autre méthode puis, en les comparant, nous exposerons une analyse conformationnelle pour les bicyclo [4.1.1] octanones.

Auparavant, rappelons certains résultats obtenus pour les dérivés cycloheptaniques : le cycloheptane peut exister sous quatre conformations favorables qui ont été nommées : la chaise-croisée (a), la chaise (b), le bateau-croisé (c) et le bateau (d).



(a)



(b)



(c)



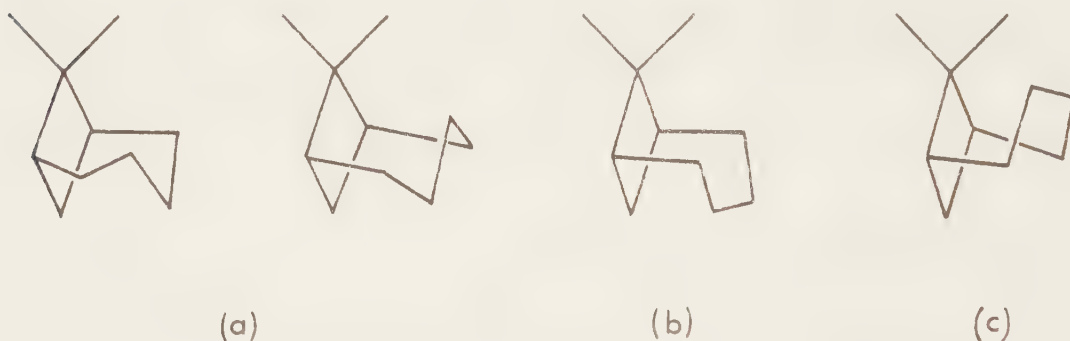
(d)

(*) Cette étude est en cours de réalisation, en collaboration avec le laboratoire du Professeur E. HEILBRONNER à Bâle.

(*) Aromatic Solvent Induced Shift.

Les quatre conformations du cycloheptane sont réparties en deux paires de familles en pseudo-rotation : la chaise-croisée (minimum) et la chaise (maximum) forment l'une de ces paires, le bateau-croisé (minimum) et le bateau (maximum), l'autre. Les calculs prédisent que les formes croisées (a) et (c) sont des minima énergétiques (110). Ces calculs ont reçu une confirmation expérimentale depuis les travaux récents de ROBERTS qui utilisent la R M N du carbone-13 (111) ou du fluor-19 (112) ; d'autres études physico-chimiques ont vu le jour très récemment et ont corroboré les résultats antérieurs (113).

Dans la série diméthyl-7,7 bicyclo [4.1.1] octanique, quatre conformations limites seulement peuvent exister : nous les définissons par rapport au cycloheptane qui contient le gem-diméthyle. Ce sont les deux formes chaises-croisées (a), la forme chaise (b) et la forme bateau (c).



L'examen du modèle moléculaire montre que la conformation bateau (c) est très improbable du fait de l'interaction stérique entre le méthyle-10 et les protons portés par les carbones 3 et 4.

1 - Détermination de la conformation par la méthode ASIS

Quand le spectre de R M N des protons d'une cétone est enregistré dans un solvant aromatique tel que le benzène, et comparé au spectre dans un solvant plus inerte comme le tétrachlorure de carbone, on observe des déplacements importants des pics, provenant de l'anisotropie magnétique du cycle benzénique. En outre, ce déplacement permet dans de nombreux cas de déterminer la structure des molécules en utilisant la règle empirique du plan de CONNOLLY-Mc GRINDLE (114).

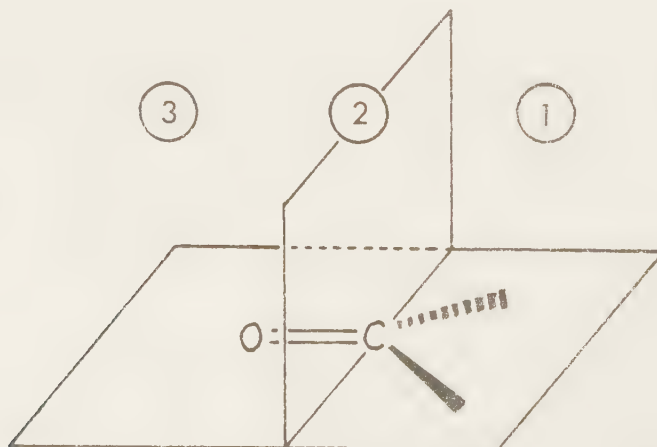
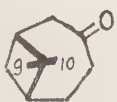
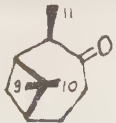
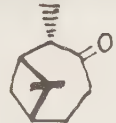
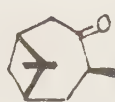
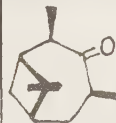
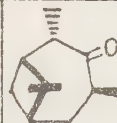
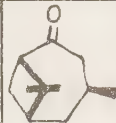


TABLEAU III

	 18	 63	 64	 88	 93	 94	 85	 89
δ_1 (9)	77	77,5	77,5	76,5	76	76	80,5	81
δ_2 (9)	62	65	75	64	65,5	76	66,5	64
$\Delta_2^1 \delta$ (9)	15	12,5	2,5	12,5	10,5	0	14	17
δ_1 (10)	46	43,5	47	42	40,5	41	70	60
δ_2 (10)	37	40,5	39,5	37	37,5	38,5	64,5	46
$\Delta_2^1 \delta$ (10)	9	3,5	7,5	5	3	2,5	5,5	14
δ_1 (11 α)			63			62		
δ_2 (11 α)			55			54,5		
$\Delta_2^1 \delta$ (11 α)			8			7,5		
δ_1 (11 β)		63		63	64	61,5	65,5	61
δ_2 (11 β)		67,5		67	67,5	66,5	51,5	43,5
$\Delta_2^1 \delta$ (11 β)		- 4,5		- 4	- 3,5	- 5	14	17,5
δ_1 (12 β)					63,5			
δ_2 (12 β)					67,5			
$\Delta_2^1 \delta$ (12 β)					- 4			

Afin de rendre le tableau plus homogène, nous n'avons pas toujours respecté les configurations absolues des cyclanones.

Les indices 1 et 2 correspondent respectivement au tétrachlorure de carbone et au benzène ; les déplacements chimiques sont donnés en hertz.

On définit par α ou β tout substituant qui est trans ou cis par rapport au pont gem-diméthylé.

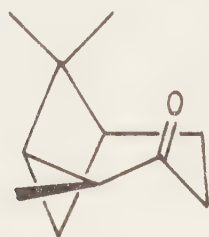
Cette règle s'énonce comme suit :

Si : $\frac{\text{CCl}_4}{\text{C}_6\text{H}_6}$ est la différence des déplacements chimiques (†)

d'un proton d'une cétone dans deux solvants (CCl_4 et benzène), Δ est positif quand le proton se trouve dans la région 1, voisin de zéro dans la région 2 et légèrement négatif dans la région 3.

Nous avons ainsi enregistré les spectres des cétones 18, 63, 64, 85, 88, 89, 93 et 94 dans CCl_4 et C_6H_6 et nous avons noté les déplacements chimiques des différents groupes α méthyles dans ces deux solvants. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.

Il est clair que les valeurs négatives observées pour les méthyles-11 β des cétones α -méthylées 63, 88, 93 et 94 sont compatibles avec la conformation chaise-croisée schématisée ci-dessous (*), conformation pour



63



104

laquelle la tension entre les méthylènes en 4 et 5 et le méthyle-10 est minimum. Cette conformation est probablement la même pour les autres cétones.

Ces résultats complètent ceux qui ont été obtenus par ZSCHUNKE et Coll., qui avaient mis pour la première fois en évidence la conformation chaise-croisée des alcoylcycloheptanones par la méthode ASIS (115).

Cette exploitation directe de la règle du plan de CONNOLLY n'est pas toujours aussi facile, car on constate souvent un Δ non nul pour les hydrocarbures saturés correspondant aux cétones étudiées (89).

Pour le seul hydrocarbure saturé 104 dont nous disposons (**), Δ est nul à ± 1 Hz. Cependant, puisque nous n'avons pas à notre disposition les autres hydrocarbures saturés nécessaires, nous nous abstiendrons de formuler davantage de conclusions.

(†) en unités δ

(*) les modèles moléculaires sont indispensables pour mettre en évidence "de visu" ce phénomène.

(**) obtenu par hydrogénation catalytique du mélange des deux oléfines 78 et 79.

2 - Etude des bicyclo [4.1.1] octanones en R.M.N. au moyen du tris-(dipivalométhano) Europium III

L'utilité des déplacements paramagnétiques induits par des chélates de terres rares, pour les études structurales des molécules organiques a été amplement démontrée (116), et depuis 1970, une somme de travaux considérable a été publiée.

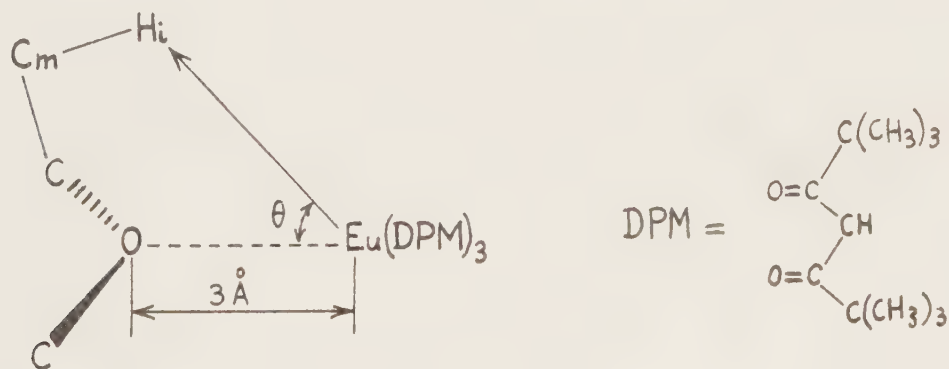
Le tris-(dipivalométhano)-Europium III est un des réactifs les plus répandus et, s'il a été surtout utilisé au début pour élucider des structures, son emploi a été étendu avec un certain succès à des études conformationnelles (117).

D'une façon générale, il est admis que les déplacements chimiques induits par ces réactifs sont dus de façon prédominante, si ce n'est entièrement, à un effet d'écran de nature dipolaire.

Dans une molécule donnée, le déplacement induit $\Delta\delta_i$ du proton H_i est donné par la relation de Mc CONNELL-ROBERTSON (118) :

$$\Delta\delta_i = k \frac{(3 \cos^2 \theta - 1)}{r_i^3}$$

expression dans laquelle k est une constante pour un complexe donné, r_i est la distance entre le lanthanide (ici Eu) et le $i^{\text{ème}}$ proton, et θ_i l'angle formé par ce vecteur et l'axe magnétique principal du complexe (ici pratiquement l'axe Eu-O).



Puisque k est le même pour les différents protons d'une même molécule, les déplacements $\Delta\delta_i$ relatifs ne sont que des fonctions des distances r_i et des angles θ_i seulement.

De nombreux auteurs, à la suite de DEMARCO et Coll. (119), ont utilisé la relation de Mc CONNELL-ROBERTSON dans de bonnes conditions en négligeant le facteur angulaire θ_i ; de cette façon cette relation devient :

$$\Delta\delta_i = K' \frac{1}{r_i^3}$$

Très récemment, plusieurs auteurs ont montré que le fait de négliger ce facteur peut entraîner des erreurs assez importantes (120). D'une façon plus générale, ces études montrent que la corrélation entre les distances r_i calculées et celles qui sont mesurées (sur modèles moléculaires) est grandement affinée, surtout pour les protons H_i proches du centre complexé (121).

Dans ce qui suit, nous n'essaierons pas de connaître la forme exacte du complexe : il suffit de savoir que l'euporium est sensiblement dans le prolongement de la liaison $C=O$ et à une distance de l'ordre de 3 Å de l'atome d'oxygène.

En conséquence, nous avons noté les déplacements chimiques de différents protons des cyclanones 18, 63, 85, 88 et 89 pour des concentrations croissantes de $Eu(DPM)_3$. Pour chaque cétone, la variation du déplacement induit $\Delta\delta_i$ d'un proton en fonction du rapport molaire $R = [Eu(DPM)_3] / [substrat]$ est représentée par une droite, qui permet :

1) Dans un premier stade, de connaître immédiatement l'éloignement relatif des protons, du centre complexant, par simple examen de la pente des droites correspondantes : les droites de pentes plus élevées correspondent aux protons les plus rapprochés de l'atome d'euporium.

2) Dans un second stade, de déterminer approximativement les distances r_i sachant que pour deux protons (ou deux groupes de protons équivalents) i et j , on a :

$$\frac{\Delta\delta_i}{\Delta\delta_j} = \frac{r_j^3}{r_i^3} = \frac{p_i}{p_j} \quad (p_i \text{ et } p_j = \text{pentes des droites correspondant aux protons } i \text{ et } j)$$

Pour cette étude, nous avons choisi les signaux correspondant aux méthyles -9, -10 et éventuellement -11, des cinq bicyclo [4.1.1] octanones 18, 63, 85, 88 et 89, en raison de leur repérage très facile sur les spectres. En outre, nous nous sommes appuyés sur les résultats précédemment obtenus par la méthode ASIS (en tant qu'hypothèse de travail) et qui permettent de supposer que ces cyclanones existent principalement dans la conformation chaise-croisée (A).



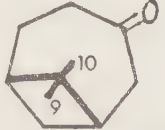
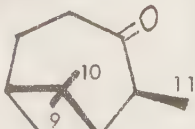
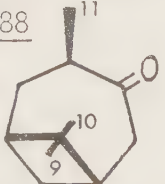
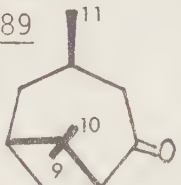
(A)

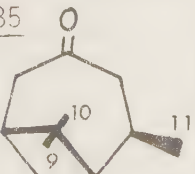


(B)

A partir de valeurs r_i et r_j mesurés directement sur modèles moléculaires, nous avons déterminé différents rapports r_j^3/r_i^3 et nous les avons comparés aux rapports p_i/p_j calculés à partir des droites donnant $\Delta\delta_i$ en fonction du rapport $[Eu(DPM)_3] / [substrat]$. (Voir tableau IV).

TABLEAU IV

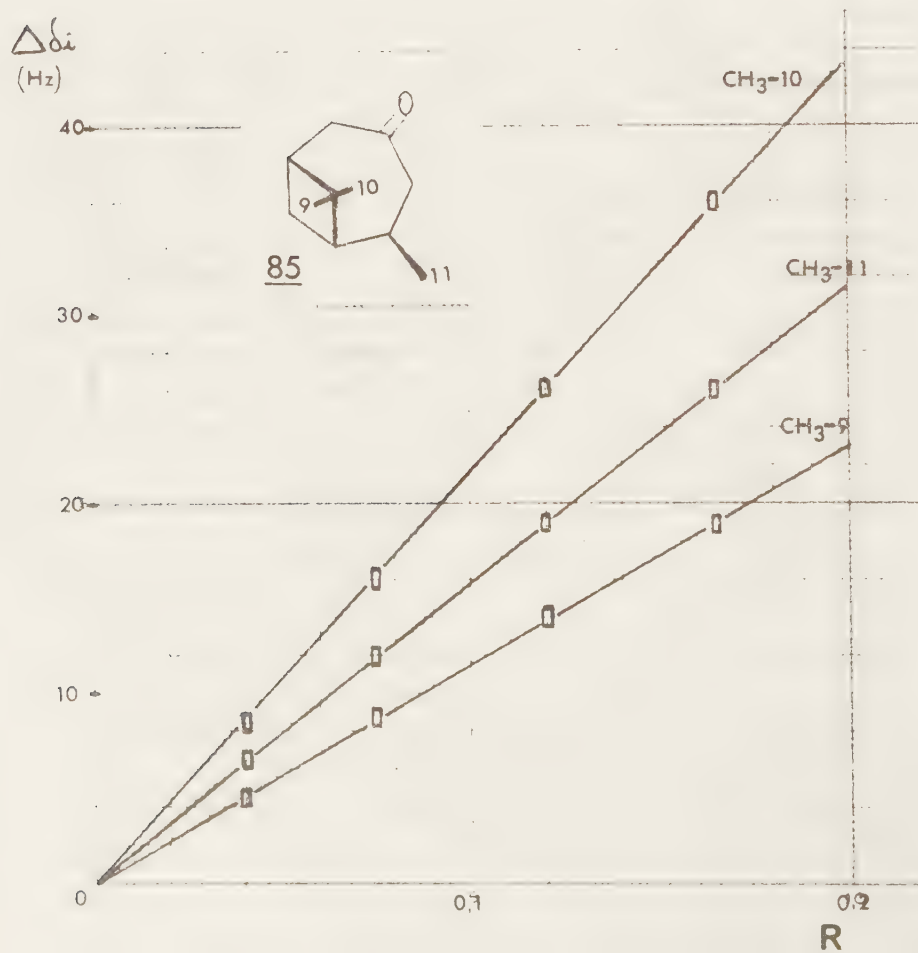
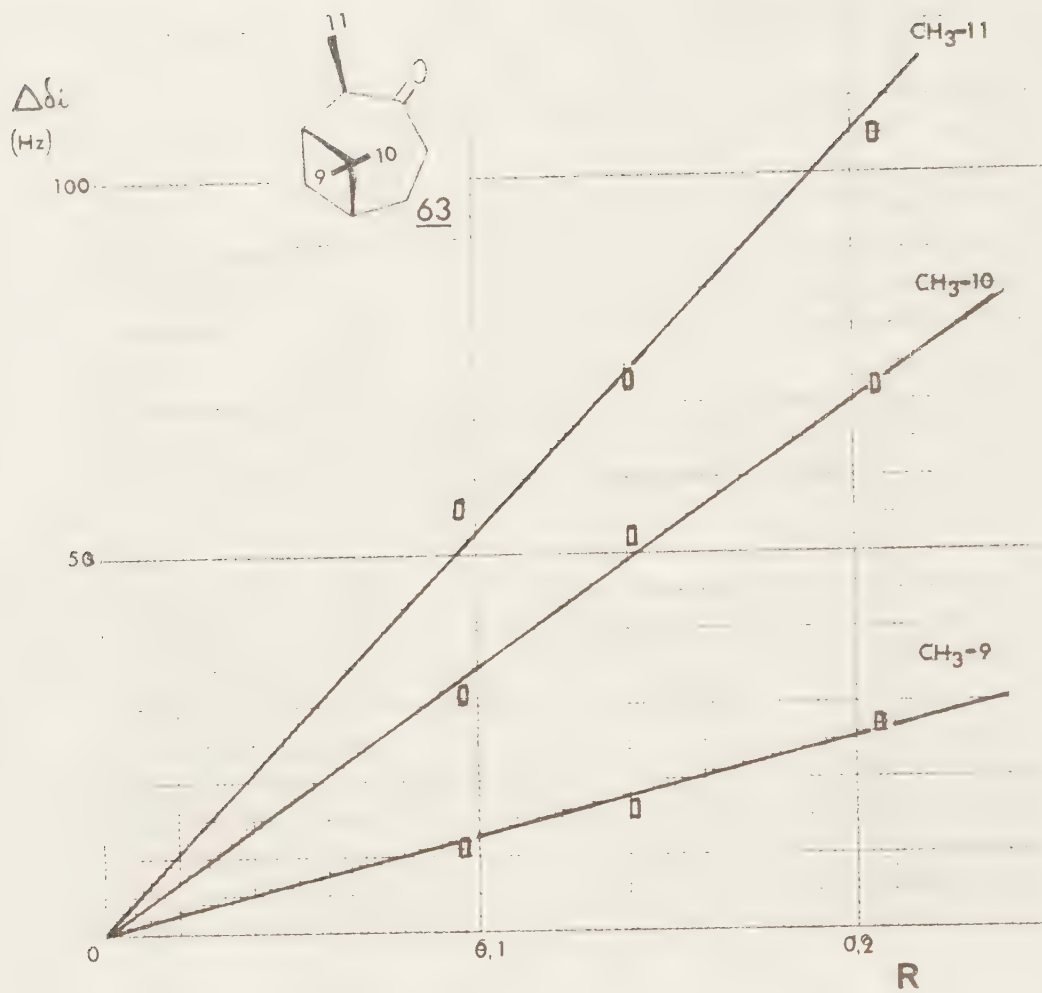
	$(r_j/r_i)^3$	Chaise- croisée (A) ^(b)	quasi- chaise (B) ^(b)	p_i/p_j
18 ^(a) 	$(r_9/r_{10})^3$	$5,8 \pm 1,4$	$2,5 \pm 0,4$	2,74
63 	$(r_{10}/r_{11})^3$	$0,62 \pm 0,17$	$2,08 \pm 0,42$	1,50
	$(r_9/r_{11})^3$	$3,2 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,8$	4,05
88 	$(r_{10}/r_{11})^3$	$0,59 \pm 0,16$	$3,7 \pm 0,8$	1,93
	$(r_9/r_{11})^3$	$3,1 \pm 0,7$	$8,5 \pm 1,7$	5,40
89 	$(r_{11}/r_{10})^3$	$1,14 \pm 0,20$	$2,3 \pm 0,4$	2,53
	$(r_{11}/r_9)^3$	$0,92 \pm 0,16$	$1,31 \pm 0,22$	1,50

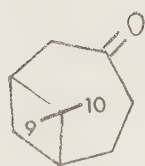
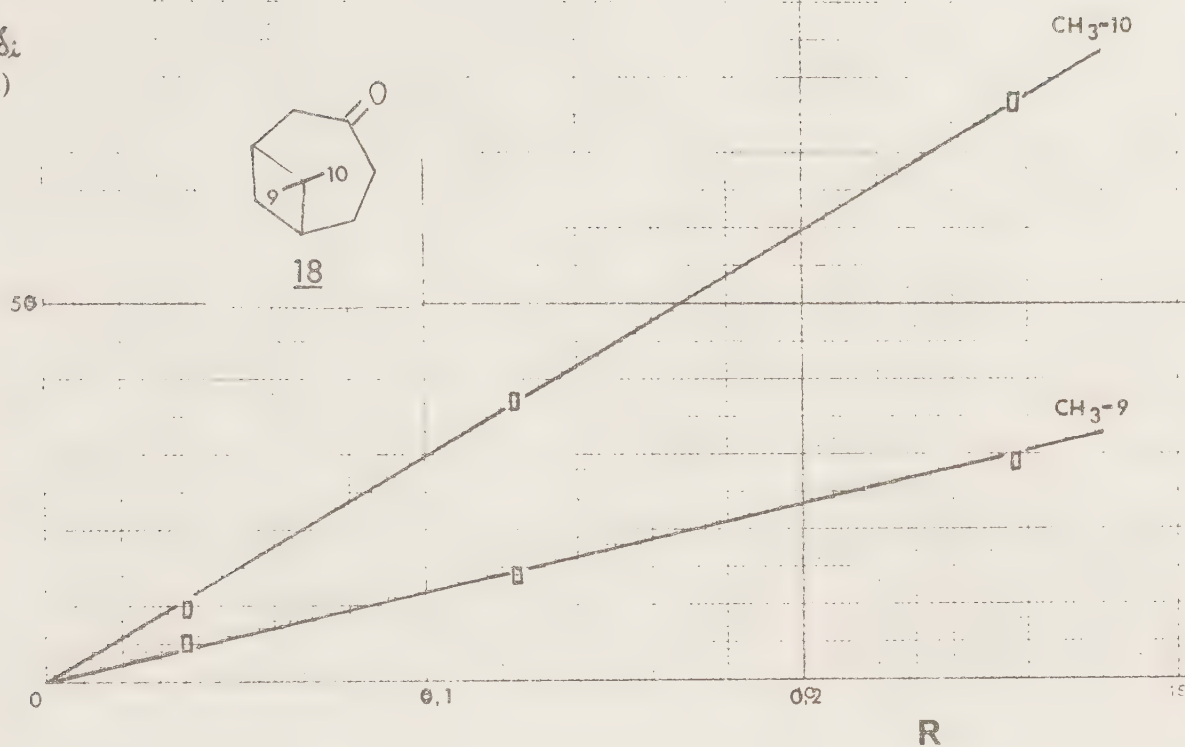
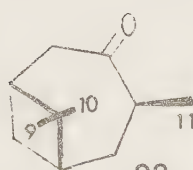
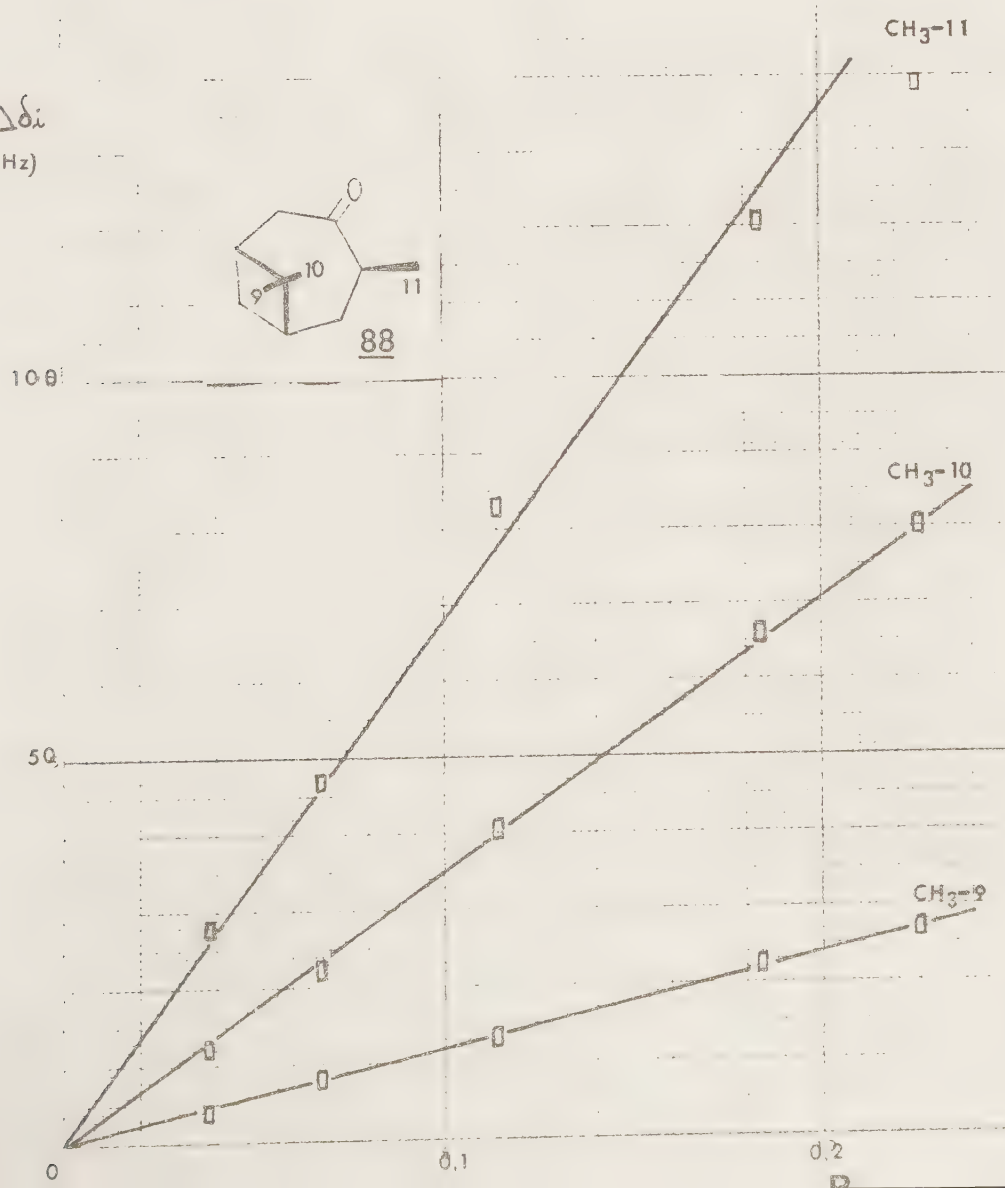
	$(r_j/r_i)^3$	Chaise- croisée (A ₁) ^(b)	Chaise- croisée (A ₂) ^(b)	quasi- chaise ^(b)	rapport calculé p_i/p_j
85 	$(r_{11}/r_{10})^3$	$0,92 \pm 0,16$	$1,48 \pm 0,40$	$1,50 \pm 0,30$	1,39
	$(r_9/r_{10})^3$	$1,80 \pm 0,30$	$5,0 \pm 1,2$	$2,8 \pm 0,5$	1,87

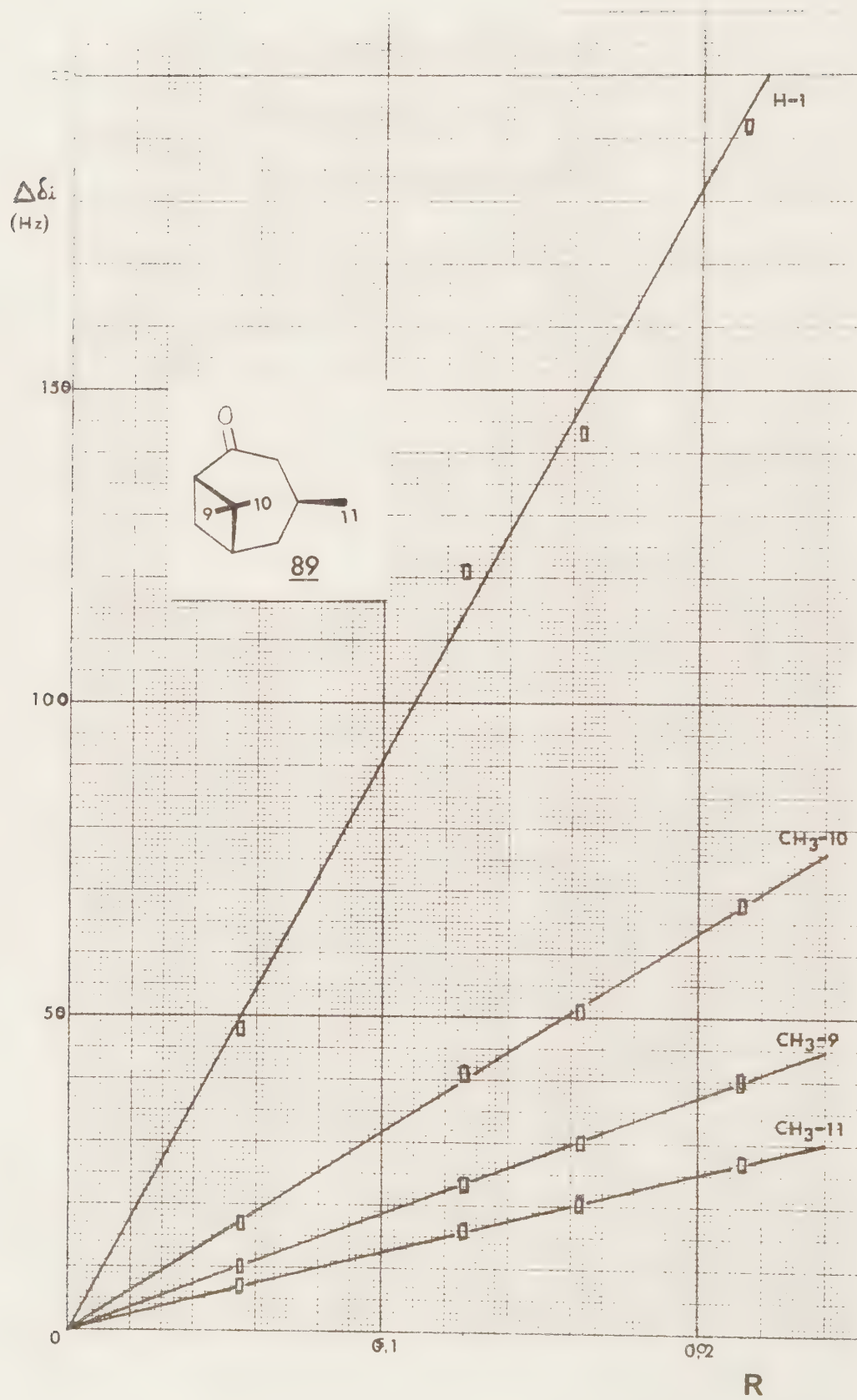
a) Echantillon aimablement fourni par MM. TUBIANA et WAEGELL

b) L'incertitude sur les distances r_i mesurées sur modèles moléculaires est estimée à 0,2 Å. En conséquence, les rapports $(r_i/r_j)^3$ sont donnés ici avec une incertitude de :

$$\left(\frac{r_i}{r_j} \right)^3 \left[\frac{1}{r_i} + \frac{1}{r_j} \right] \times 0,6 \text{ Å}$$



$\Delta\delta_i$
(Hz)
18
 $\Delta\delta_i$
(Hz)
88



Dès les premières mesures, une certaine incohérence apparaît et nous sommes contraints d'envisager une conformation intermédiaire (B) dans laquelle les quatre atomes de carbone 1, 2, 3, 4 sont coplanaires et que nous appellerons "quasi-chaise". Les différents rapports $(r_j/r_i)^3$ sont rassemblés pour cette conformation dans le tableau IV. Nous allons aborder successivement le cas de chacune des cétones 18, 63, 85, 88 et 89 :

a) Cétone 18

Le rapport p_i/p_j déterminé à partir des diagrammes est en accord avec la conformation quasi-chaise (B).

b) Cétones monométhylées 63 et 89

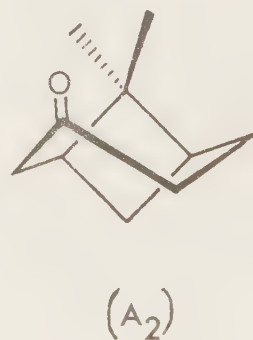
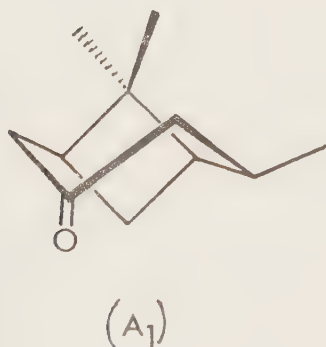
Les rapports p_i/p_j calculés à partir des diagrammes sont également en accord avec les valeurs prédites à partir des mesures effectuées sur modèles ayant la conformation quasi-chaise.

c) Cas de la cétone 88

Pour cette cyclanone, les rapports p_i/p_j ne sont pas en accord avec l'une ou l'autre des conformations chaise-croisée ou quasi-chaise. Nous proposons donc, en fonction des valeurs mesurées, une conformation intermédiaire entre ces deux formes.

d) Cas de la cétone 85

Deux conformations chaises-croisées (A_1) et (A_2) sont envisageables pour cette cyclanone.



En comparant les valeurs mesurées $(r_j/r_i)^3$ pour ces conformations et pour la conformation quasi-chaise, avec les rapports p_i/p_j déterminés sur les diagrammes, il apparaît que la conformation moyenne de la cyclanone 85 est intermédiaire entre la conformation chaise-croisée (A_1) et la conformation quasi-chaise. En effet, la valeur aberrante $(5,0 \pm 1,2)$ mesurée pour $(r_9/r_{10})^3$ dans la conformation chaise-croisée (A_2) permet d'éliminer cette dernière, résultat qui se trouve d'ailleurs confirmé par la valeur très positive (+ 14 Hz) de l'effet de solvant par la méthode ASIS pour le méthyle-11 de cette conformation.

Cependant, nous ne saurions aller plus en avant dans ces spéculations conformationnelles, car il convient d'observer la plus grande circonspection devant ce type de résultats. La non-concordance initiale entre les valeurs calculées et mesurées peut être due, non pas à l'existence d'une conformation intermédiaire quasi-chaise (B), mais plutôt à l'imperfection de la méthode d'analyse conformationnelle elle-même. Cette imperfection réside principalement dans les nombreuses approximations que nous avons consenties dès le début de ce travail, en particulier :

a) sur la distance Eu-O : la localisation exacte du centre complexant n'est pas encore, à ce jour, déterminée avec certitude.

b) la négligence du facteur angulaire $\cos \theta$ est responsable d'écarts probablement très importants dans les cyclanones étudiées ici.

En outre, si de bonnes corrélations ont pu être observées par ailleurs sur des cyclanones rigides (122), il faut observer la plus grande prudence en face de cyclanones relativement flexibles ; en particulier, les distances r_i calculées pour ces molécules peuvent être des valeurs moyennes de plusieurs conformations en équilibre, et même si une conformation unique existe pour la molécule complexée, rien ne prouve qu'il en est de même pour la molécule libre.

L'utilisation des complexes d'euporium pour les études conformationnelles est donc sujette à caution dans la grande majorité des cas. Il n'en reste pas moins vrai que l'utilité de ces réactifs est grande pour des études purement structurales.

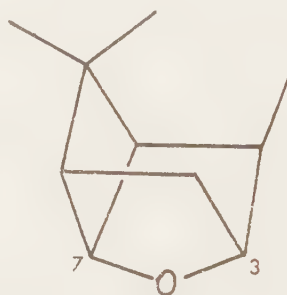
La conformation des bicyclo [4.1.1] octanones pourra sans doute être précisée en utilisant des techniques plus rigoureuses telles que la R.M.N. du carbone -13 ou la R.M.N. du fluor -19 de cétones α -fluorées.

IIème PARTIE

Nous allons étudier maintenant le cas d'un nouveau système tricyclique tendu (b), qui se différencie cette fois du système bicyclo[3.1.1]heptanique (a) par la présence, entre les carbones 3 et 7, d'un pont éther.

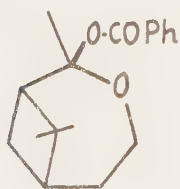


(a)

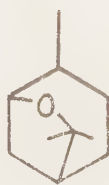


(b)

L'examen de la littérature montre que, hormis les époxydes dérivés des oléfines de cette série, on connaît quelques éthers dérivés du pinane : ce sont les éthers 1 (1), 105 (122), 106 (124a) et notamment le lactol 107 (124b)



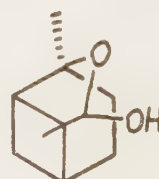
1



105



106



107

C'est en analysant le mélange des produits formés par déshydratation de l'hydroxy-isopinocampone que nous avons mis pour la première fois en évidence une structure du type (b), comme nous allons le voir maintenant.

CHAPITRE I

DESHYDRATATION DE L'HYDROXY-ISOPINOCAMPHONE

Disposant de (+) hydroxypinocamphone 30, produit annexe de l'oxydation permanganique du (-) α -pinène en acide cis(-) pinonique 11 (125, 126, 127, 128), nous avons étudié la déshydratation de 30 afin d'observer s'il était possible de préparer la pinocarvone 28 par cette voie ; l'accès habituel à cette cétone consistant en l'oxydation sélénieuse (peu sélective) du β -pinène, ou en l'oxydation du trans-pinocarvéol 108 (26, 101, 129 à 131). En fait, l'examen de la littérature montre que la déshydratation de 30 a été peu étudiée, hormis par traitement avec l'acide oxalique, conduisant dans ce cas à un mélange de carvacrol 109 et d'eucarvone 110 (132, 133) et à des produits de réarrangements non déshydratés (134).



30



108

Nous allons rendre compte du comportement de 30 dans deux conditions expérimentales de déshydratation. La première est une déshydratation thermique dans un solvant aprotique dipolaire : le D.M.S.O. ; la seconde fait appel au couple chlorure de thionyle-pyridine.

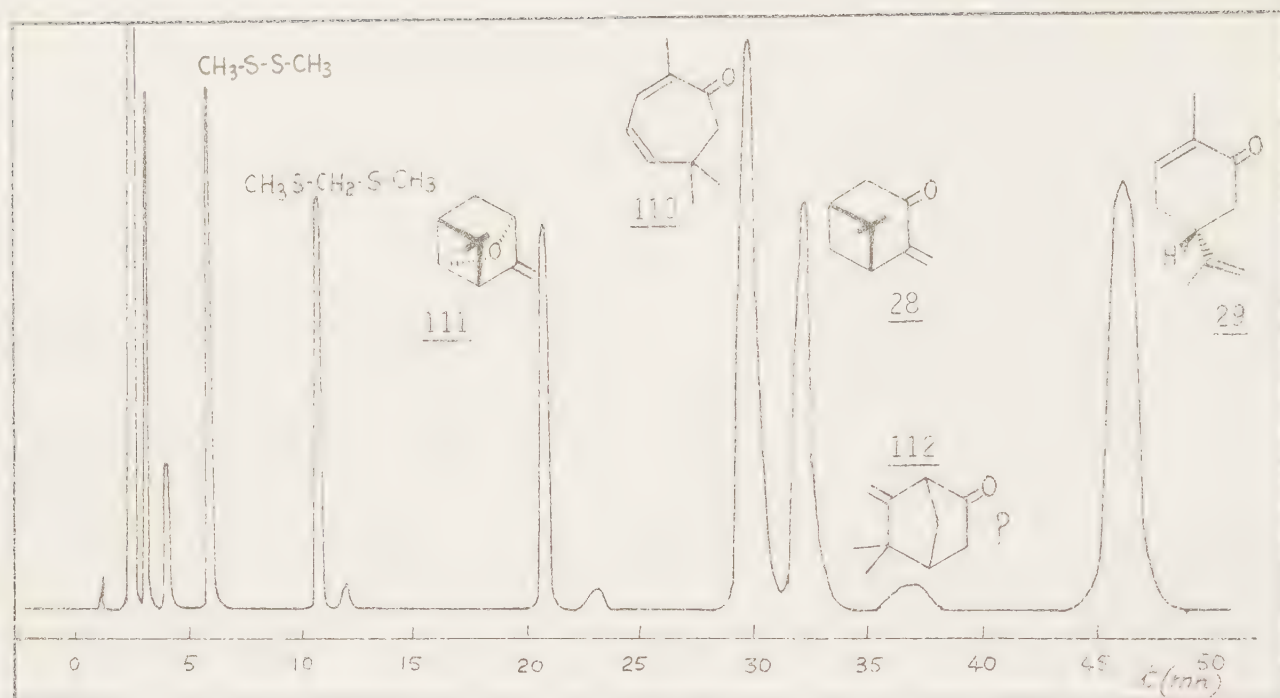
A - DESHYDRATATION DE L'HYDROXY-PINOCAMPHONE 30 DANS LE D.M.S.O.

Dans un certain nombre de réactions, le diméthylsulfoxyde joue le rôle de solvant et celui de réactif. C'est ainsi que le chauffage des alcoyl-1 cyclanols-1 dans le D.M.S.O. à 160° pendant des périodes de 10 à 20 heures en moyenne, donne lieu à une déshydratation conduisant à l'oléfine la plus substituée (135, 136).

Après chauffage de l' α -céto 30 avec un excès de D.M.S.O. (deux à trois équivalents) à 150° pendant 15 heures, nous sommes parvenus à extraire, avec des rendements de 68 à 85 % en poids, un produit brut dont les différents constituants ont été séparés par chromatographie en phase vapeur préparative sur colonnes polaires (S.A.I.B. ou REOPLEX 400).

Par ordre d'élution, on récupère d'abord trois produits, correspondant au D.M.S.O. entraîné à l'extraction et à ses produits normaux de décomposition thermique (137) : le diméthyldisulfure et le bis-(méthylthio) méthane (8 % du produit total), tous identifiés par R.M.N.

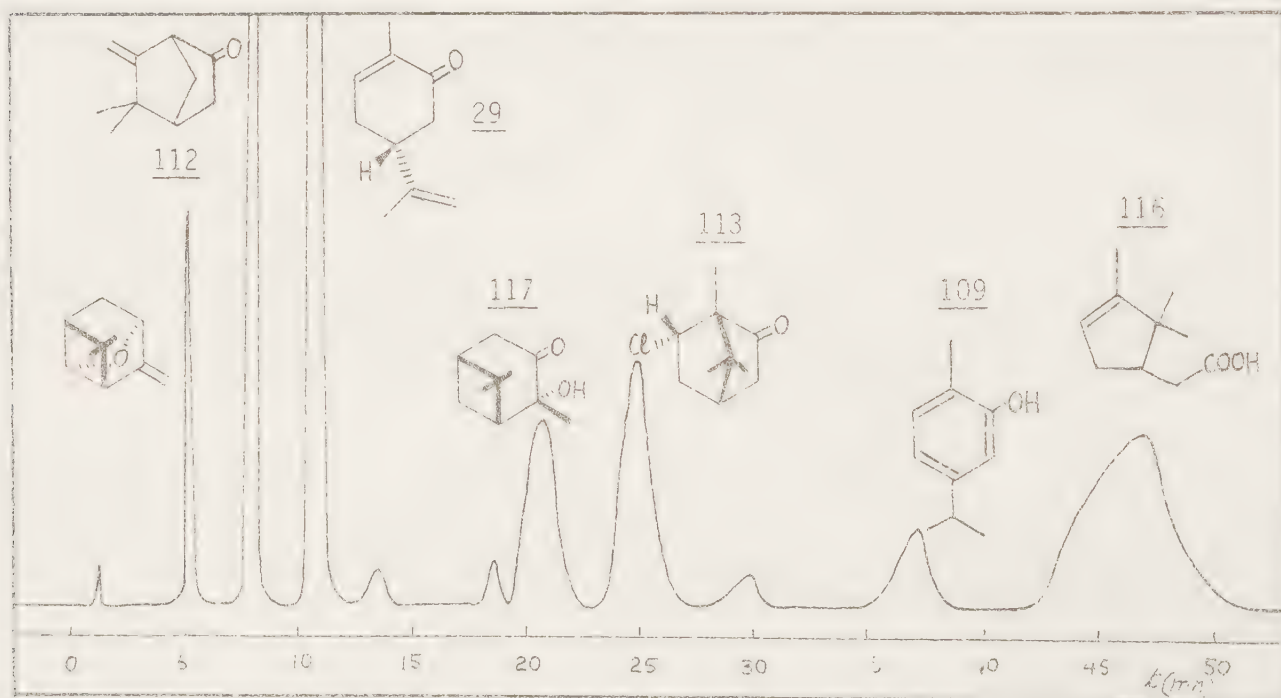
Figure I



Colonne 4 m x 1/4 inch, 18 % de S.A.I.B. sur Chromosorb P, AW, 45-60.

Température injection : 220°, Colonne : 205° (isotherme), débit H_2 : 65 cm^3/mn .

Figure II



Colonne 3 m x 1/4 inch, 3,5 % de REOPLEX 400 sur Chromosorb G, AW, 30-60.

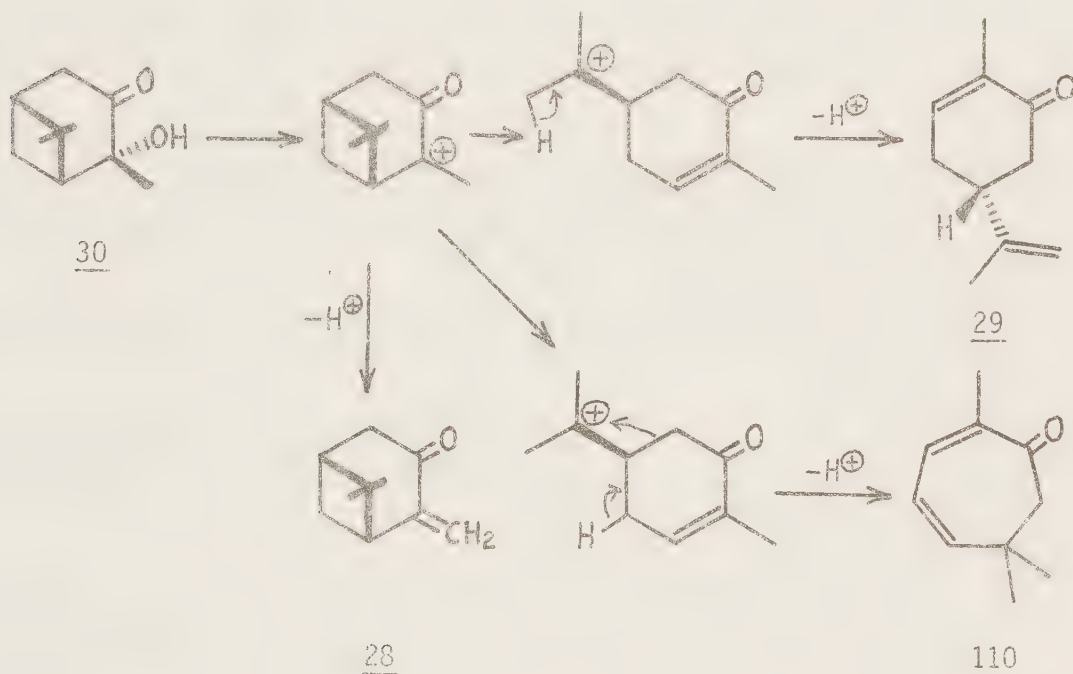
Température injection : 145°, Colonne : 115° (isotherme), débit He : 45 cm^3/mn .

Ensuite apparaît sur le chromatogramme (figure 1) un composé 111 dont nous reparlerons plus loin. Puis l'eucarvone 110 est élue : elle est identifiée facilement par son spectre de R.M.N. (133, 138) et par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone. F : 151-152°, Litt. (139) F : 151-152°.

La pinocarvone 28, produit "normal" de déshydratation, est élue aussitôt : elle est identifiée également par son spectre de R.M.N. (26) et sa dinitro-2,4 phénylhydrazone (140).

Enfin, le dernier produit d'élution est la (-)carvone 29, qui est identifiée à son tour par ses spectres I.R et de R.M.N. (141)(*).

Nous proposons le mécanisme ci-dessous pour la formation des composés 28, 29 et 110.



B - DÉSHYDRATATION DE L'HYDROXYPINOCAMPHONE PAR SOCl_2 -PYRIDINE

Si la déshydratation de 30 est opérée au moyen du couple chlorure de thionyle-pyridine, en solution étherée à - 15° le résultat obtenu est tout à fait différent.

L'analyse du produit brut de réaction par chromatographie en phase vapeur sur colonne polaire (REOPLEX 400 adsorbé sur chromosorb G) montre que ce dernier est un mélange d'au moins dix constituants. Neuf d'entre eux ont pu être séparés de façon préparative, mais finalement sept seulement ont pu être identifiés. (Les produits non identifiés ne sont présents en fait qu'à l'état de traces dans le mélange).

(*) Au départ de (-) α -pinène $[\alpha]_D^{20} = - 38^\circ$, la (-)-carvone obtenue présente un pouvoir rotatoire spécifique égal $[\alpha]_D^{22} = - 47^\circ$. La (-)-carvone naturelle distillée de l'essence de menthe crêpe a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = - 62^\circ$.

Nous allons étudier les différents constituants du mélange, dans l'ordre de leur élution (voir figure 2 page 58).

1) Le composé 111, sur lequel nous reviendrons en détail dans un chapitre suivant, est isolé le premier.

2) Le second constituant du mélange, cristallisé à température ambiante ($F : 72-75^{\circ}$), est la camphénone-6 112, identifiée au moyen des techniques spectroscopiques habituelles : en particulier, le spectre électronique est semblable à celui qui a été décrit pour l'échantillon authentique (142) (Voir partie expérimentale).

3) La (-)-carvone 29 est éluee ensuite ; elle est suivie d'un autre composé qui n'a pu être séparé à l'état de pureté suffisante pour permettre son identification.

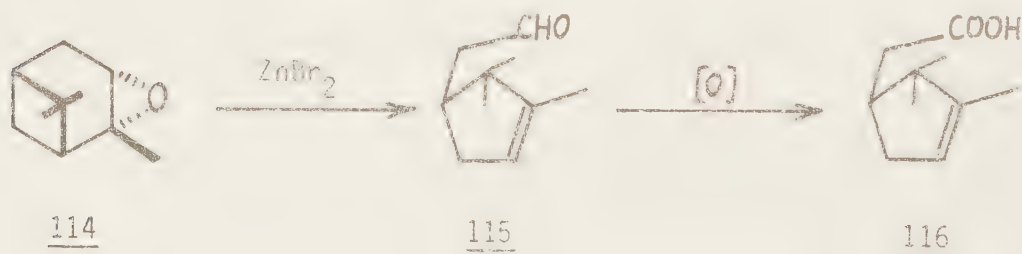
4) L'hydroxypinocamphone 30 n'ayant pas réagi est séparée à son tour, et identifiée elle aussi par les techniques habituelles.

5) Nous proposons la structure 113 pour le cinquième constituant du mélange, en nous appuyant, en plus des moyens d'analyse habituels, sur une étude détaillée du spectre de R.M.N. à 100 MHz, en utilisant la méthode de la double-résonance. (Voir l'annexe n° 1). Ce composé a déjà été partiellement décrit (143).

6) Le composé élué immédiatement après 113 est instable vis à vis de la lumière et de la chaleur et n'a pu être identifié.

7) On isole enfin le carvacrol 109 ; ce dernier est identifié par comparaison de son temps de rétention et de ses spectres infrarouge et de R.M.N. avec ceux d'un échantillon authentique obtenu de façon quasi univoque (134 b).

8) Le dernier produit d'élution est l'acide (-) campholénique 116, également identifié par comparaison de son temps de rétention et de ses données spectrales avec ceux d'un échantillon authentique obtenu par oxydation chromique de l'aldéhyde campholénique 115, lui-même obtenu par réarrangement de l'époxyde d' α -pinène 114 par le bromure de zinc (144).



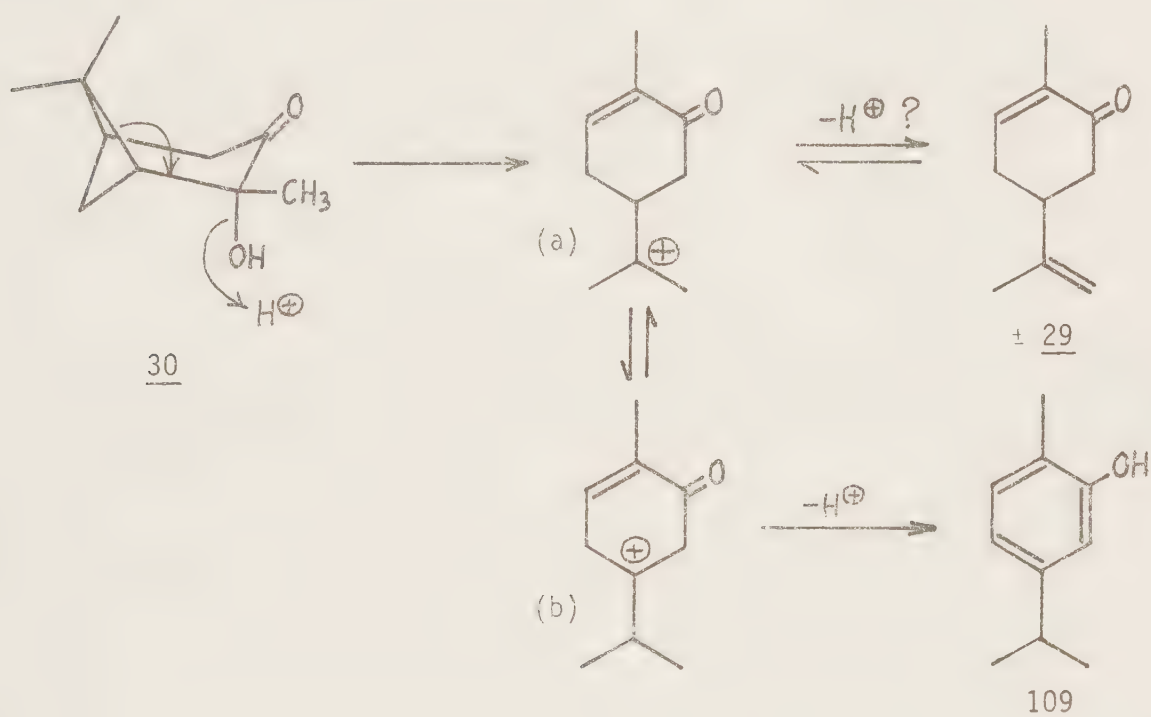
Discussion

L'absence de pinocarvone 28 (produit "normal" de déshydratation) dans le mélange réactionnel est un résultat important : il confirme que ce type de déshydratation de 30 procède, du moins au départ, selon un mécanisme semblable à celui qui a été proposé pour la déshydratation de 30 par l'acide oxalique (134).

Ainsi, contrairement au cas de la déshydratation thermique dans le D.M.S.O., on n'observe non seulement la formation de produits réarrangés ayant perdu une molécule d'eau (par exemple : 29, 109 et 112), mais également la formation de produits de réarrangements ne correspondant pas à une déshydratation (par exemple 113 et 116). L'absence d'eucarvone 110 dans le mélange réactionnel est un phénomène que nous n'avons pu interpréter.

Sans chercher à connaître la nature d'un éventuel chlorosulfite (sous forme de sel de pyridinium) formé lors de la réaction initiale du chlorure de thionyle sur un α -céto tel que 30 en milieu pyridinique, il semble qu'on peut admettre que le départ du groupe hydroxyle est accompagné simultanément de réarrangements, d'ailleurs classiques dans cette série pinanique.

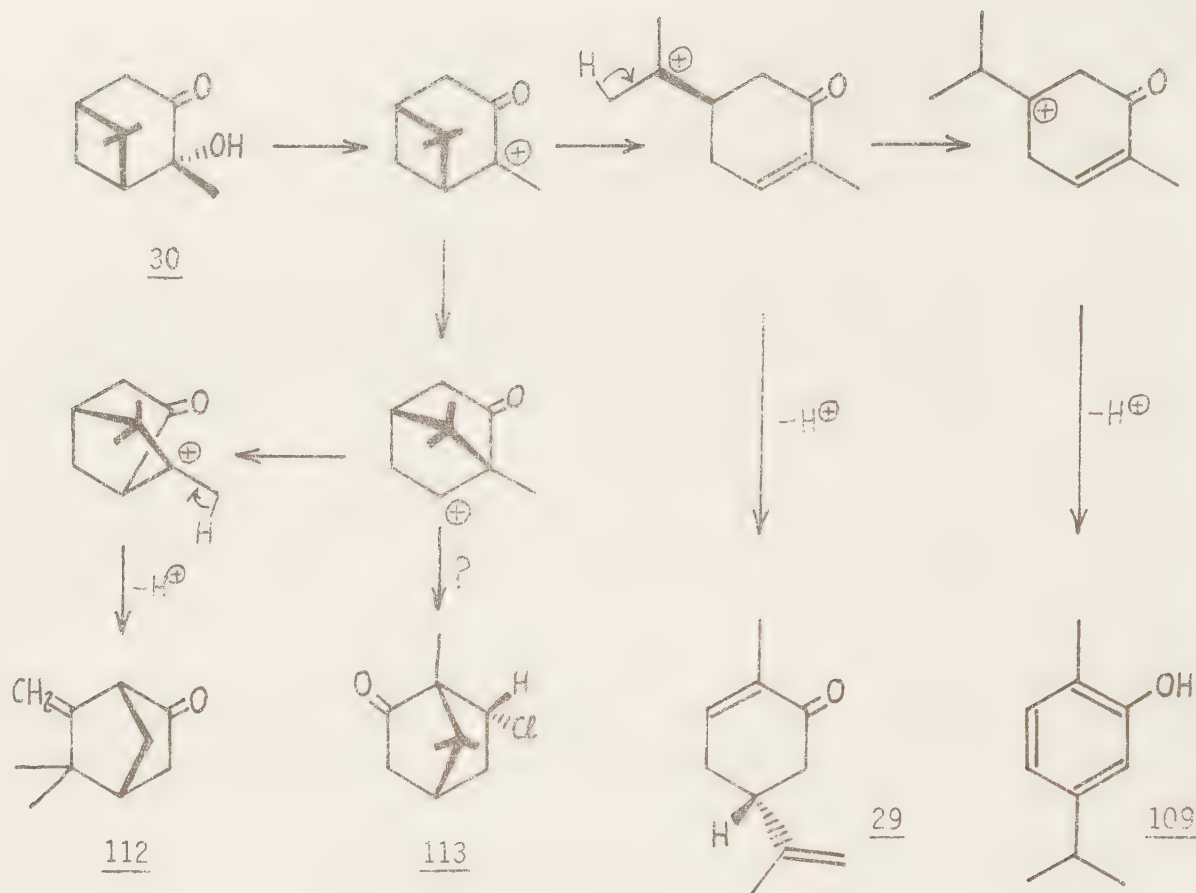
Cependant, d'autres chercheurs ont proposé le mécanisme ci-dessous pour expliquer la formation de carvone 29 (racémique) et de carvacrol 109 lors de la déshydratation de 30 par l'acide oxalique à chaud : (134).



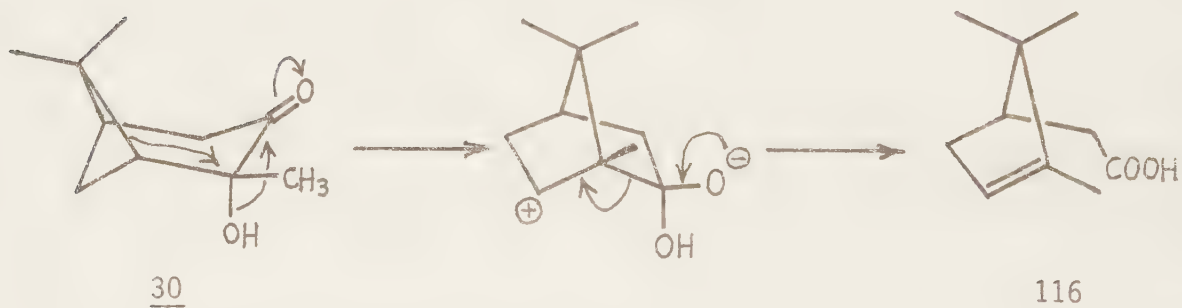
Mais dans ce cas, il nous semble que la racémisation de ~~109~~ la carvone 29 résulte précisément d'un équilibre, contrôlé thermiquement entre (a) et 29.

Dans le cas de la déshydratation de 30 par le couple $SOCl_2$ -pyridine, cette interconversion n'a probablement pas lieu, du fait de la basse température à laquelle a lieu la réaction (-15°) : la carvone que nous obtenons est par conséquent chirale : on mesure un pouvoir rotatoire spécifique compris entre 42 et 48° .

Nous proposons sous forme de tableau, le mécanisme ci-dessous pour la formation des composés 29, 109, 112, 113 et 116 :



Cas de l'acide campholénique 116 :



En résumé, la déshydratation thermique de 30 dans le D.M.S.O. permet d'obtenir de façon non univoque la pinocarvone 28, composé qui n'avait jamais pu être préparé de cette manière ; quant à la déshydratation par le couple SOCl_2 -pyridine, elle fournit entre-autres, des nouveaux produits de réaction, tels que 112 ou 113. Cependant la complexité des mélanges obtenus dans ces deux réactions rendent ces dernières inapplicables du point de vue préparatif, tout en leur conservant un certain intérêt académique.

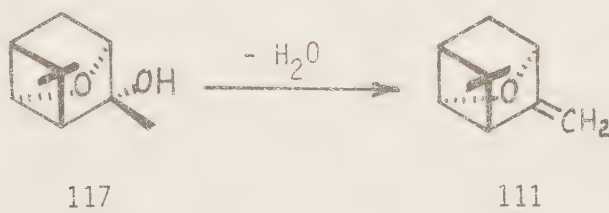
En fait, le seul caractère positif de cette étude a été la mise en évidence du produit nouveau 111, comme nous allons le voir maintenant

Cas du composé 111 :

Ce composé présente en spectrométrie de masse, un pic moléculaire M^+ , $m/e = 150$, qui confirme une déshydratation du produit de départ ($M = 168$), mais l'examen du spectre infra-rouge montrant l'absence de toute fonction carbonyle, nous avons envisagé pour 111 une structure du type (a) ou (b) seules compatibles avec ces données spectrales préliminaires :



L'étude détaillée de 111 en R.M.N. à 100 MHz en utilisant la méthode de la double-résonance, a permis d'éliminer la forme (a) et d'admettre provisoirement la forme (b) qui résulterait de la déshydratation de l'alcool 117 (*).



C'est ainsi que nous avons analysé en C.P.V. l'hydroxy-pino-camphone de départ (colonne S.A.I.B.) qui s'est révélée, en fait, constituée de deux composés : l'alcool 117, élué le premier et l'hydroxypinocamphone 30. Par conséquent, nous avons été amenés à reconsidérer l'oxydation permanganique de l' α -pinène (127).

(*) Nous remercions le Professeur P. DeMAYO pour ses suggestions fructueuses lorsque ce problème s'est présenté à nous.

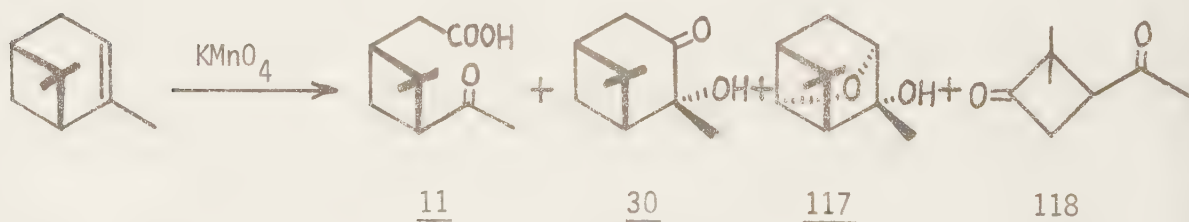
CHAPITRE II

L'OXYDATION PERMANGANIQUE DE L' α -PINENE

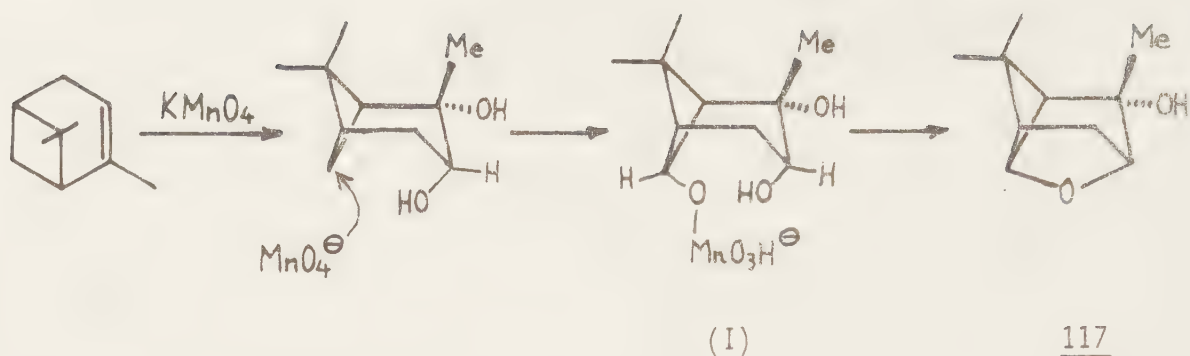
L'oxydation permanganique de l' α -pinène a été largement étudiée (145). Cette réaction constitue, comme nous l'avons vu au début de ce travail, la méthode de choix pour préparer l'acide *cis*-pinonique 11 avec un rendement se situant autour de 50 % (125 à 127, 146 à 148). L'utilisation récente du permanganate de potassium complexé sous forme de cryptate soluble dans le benzène a permis d'élever ce rendement jusqu'à 90 % (128).

En plus de l'acide *cis*-(-)-pinonique, on peut isoler de la fraction non acide de l'oxydation permanganique du (-) α -pinène, la (+) hydroxypinocamphone 30, extraite par cristallisation, le rendement étant de l'ordre de 25 % (126, 132, 146 à 153).

Supposant (voir le chapitre précédent) que dans la partie neutre débarrassée de 30, devaient être présents d'autres produits d'oxydation, nous avons cherché à étudier de façon plus complète les produits annexes de cette oxydation permanganique. En suivant les conditions décrites par DELEPINE (125 b), nous avons en effet isolé, à partir d' α -pinène lévogyre, deux composés d'oxydation nouveaux auxquels nous avons attribué les structures du (+) époxy-3,7 pinanol-2 117 et de l'acétyl-3 diméthyl-2,2 cyclobutanone 118.



Si le pH auquel on réalise l'oxydation permanganique influe relativement peu sur le rendement en acide pinonique 11, nous avons remarqué qu'au contraire, il modifie fortement les proportions relatives de 30 et 117. Aussi avons-nous fait varier, au cours d'essais successifs, le pH de 2,5 à 13 au moyen de tampons appropriés, et déterminé les proportions de 30 et 117 par CPV analytique (colonne S.A.I.B.).



Cependant, nous n'avons jamais réussi à mettre en évidence directement un tel mécanisme. En effet, si on place le glycol 119, préparé de façon univoque par oxydation ménagée de l' α -pinène (153 b), en présence de permanganate de potassium, dans les mêmes conditions que ci-dessus, on observe bien la formation d'acide pinonique 11 et d'hydroxypinocamphone 30, mais en revanche, aucune trace d'hydroxy-éther 117 ne peut être détectée en CPV.

De même, l'oxydation permanganique ménagée de l' α -pinène, pendant des périodes allant jusqu'à 40 heures, suivant la technique récente de catalyse par transfert de phase (*) (155) n'a permis d'isoler que le diol 119 (rendement 40 %), accompagné de traces d'acide pinonique 11 et de cétol 30 ainsi que 50 % environ du pinène inchangé. Il apparaît donc peu vraisemblable que le diol 119 soit un intermédiaire dans la formation de l'hydroxy-éther 117.

Par ailleurs, nous avons étudié l'influence éventuelle d'autres paramètres intervenant dans les conditions expérimentales de cette oxydation permanganique. Ainsi, nous avons mesuré les différents rapports molaires 30 / 117 obtenus en faisant varier séparément la température (de 0° à 80°) ou les concentrations des réactants (KMnO_4 et α -pinène), ou bien ces deux facteurs ensemble. (En tout : plus de 50 essais différents). La diversité des résultats obtenus, bien que permettant de cerner des conditions expérimentales favorables à l'obtention de 117, n'autorise pas à spéculer sur un éventuel mécanisme pour sa formation.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun exemple voisin d'oxydation d'un groupement méthylène en milieu permanganique. Les rares exemples connus concernent les hydrogènes tertiaires (157). Les exemples décrits de telles oxydations de groupes CH_2 non activés se rapportent presque toujours à l'oxydation de carbinols en éthers tétrahydrofuranniques au moyen du tétracétate de plomb (158), ou du nitrate d'ammonium cérique (159) (**).

(*) Technique qui utilise un système à deux phases : eau-chlorure de méthylène, et un "catalyseur de transfert de phase" qui est ici le chlorure de triéthylbenzylammonium (156).

(**) De nombreux autres exemples de substitution sur des carbones non activés, et formation d'éthers tétrahydrofuranniques sont connus : ils appartiennent à la classe des réactions dites de BARTON (160). Signalons aussi un exemple très particulier d'oxydation de $-\text{CH}_2-$ non activé, illustré par l'oxydation de l'adamantane en adamantanone (161).

Caractéristiques des produits nouveaux 117 et 118

a) (+)-époxy-3,7-pinanol-2 117

Ce composé peut être obtenu pur par distillation fractionnée de la partie neutre du produit d'oxydation de l' α -pinène, au moyen d'une colonne à bande tournante, car son point d'ébullition est légèrement inférieur à celui de l'hydroxypinocamphone 30, isomère souvent prédominant dans le mélange.

L'analyse élémentaire et le spectre de masse (M^+ : 168, 23) sont en accord avec la formule brute $C_{10}H_{16}O_2$. Nous avons mesuré pour ce composé :

$$[\alpha]_D^{25} = + 29^\circ \quad (\text{cyclohexane})$$

Enfin, les spectres infra-rouge et de R.M.N. permettent de lui attribuer la structure 117 (Voir l'annexe n° 2).

b) Acétyl-3 diméthyl-2,2-cyclobutanone-1 118

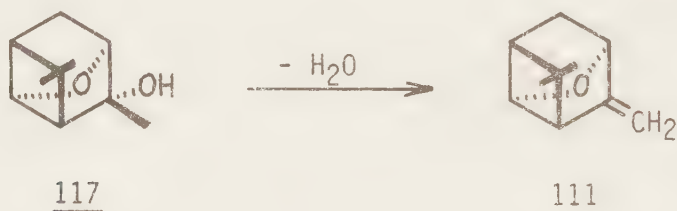
Séparé du même mélange que ci-dessus par CPV préparative (colonne S.A.I.B.), le composé 118 est un liquide dont les spectres infra-rouge et de R.M.N. sont en tous points semblables avec ceux qui ont été décrits dans la littérature (162). Son spectre de masse (pic moléculaire à $m/e = 140$, pic de base : 83) montre, en outre, des fragmentations identiques à celles qui ont été décrites pour des composés voisins (163). (Voir l'annexe n° 3).

CHAPITRE III

ETUDE DES DERIVES DE L'EPOXY-3,7 PINANE

A - SYNTHESES

Par déshydratation ménagée : action de SOCl_2 dans la pyridine à froid, 117 conduit à l'éther insaturé 111, accompagné² de très peu de produits de réarrangements. Ces produits annexes sont quasiment supprimés si la réaction est conduite au-dessous de -10° . On obtient 111 également par déshydratation thermique de 117 dans le D.M.S.O. à 150° pendant 15 heures mais avec de médiocres rendements cette fois.

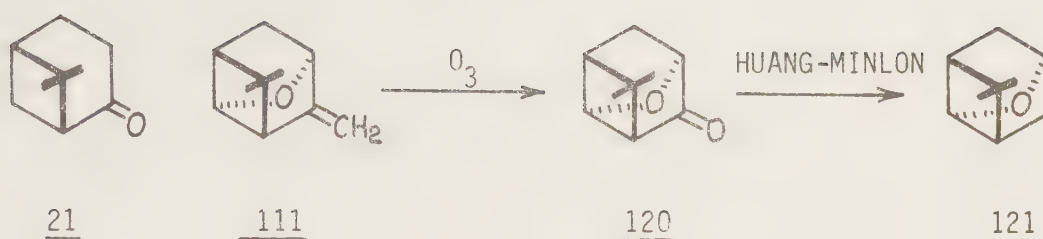


L'analyse élémentaire, les spectres de masse, infra-rouge et de R.M.N. confirment, comme on l'a vu plus haut, la structure avancée pour ce composé (voir l'annexe n° 4) et par conséquent apportent une preuve supplémentaire de la structure de 117 par voie chimique.

La double-liaison exocyclique confère au composé 111 un intérêt tout particulier, en le rendant apte à engendrer d'autres dérivés de l'époxy-3,7 pinane, au moyen de réactions très simples, comme nous allons le voir maintenant.

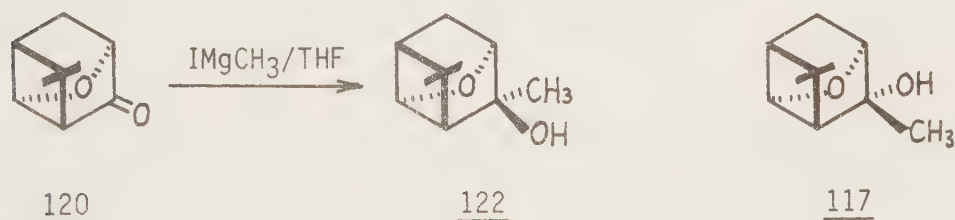
Par ozonolyse dans le méthanol à -70° , l'éther insaturé 111 conduit dans de bonnes conditions à la cyclanone 120. Cette cétone présente en spectroscopie infra-rouge une bande à 1768 cm^{-1} , caractéristique d'une cyclopentanone très tendue. Ainsi, l'angle τ du carbonyle, calculé d'après la formule empirique de HALFORD (95) et VON SCHLEYER (96) (vide supra) a une valeur de 93° , alors que le carbonyle de la nopinone 21, cétone analogue à 120 mais ne possédant pas de pont éther absorbe à 1708 cm^{-1} , pour un angle τ de 116° (89).

Le spectre de R.M.N. montre, en outre, clairement un couplage à longue distance entre les protons H_3 et H_7 : $4J_{37} = 0,8$ à $0,9\text{ Hz}$, valeur qui a déjà été observée pour des systèmes analogues (164) (Voir l'annexe n° 5).



La réduction de la cyclanone 120 en éther saturé 121 a été accomplie selon une méthode de WOLFF-KISHNER modifiée (165). Le spectre de R.M.N. du composé 121 est caractéristique d'une molécule possédant un plan de symétrie (Voir l'annexe n° 5).

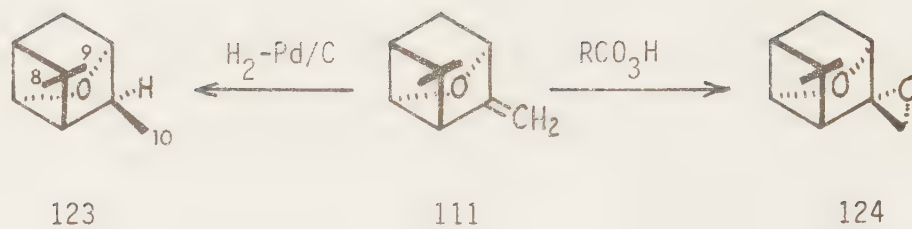
L'addition d'iodure de méthylmagnésium dans le T.H.F. à la cétone 120 est stéréospécifique : l'approche du réactif de Grignard a lieu du côté opposé au pont gem-diméthylé (166) ; le pont oxygène exerce probablement de son côté un effet solvatant sur le dérivé organométallique, qui accroît la stéréosélectivité de la réaction. On obtient ainsi l'alcool tertiaire 122, épimère de l'alcool 117.



De même, l'hydrogénation catalytique de l'éther insaturé 111 (Pd-C, méthanol), est stéréospécifique : elle conduit quantitativement à l'éther saturé 123. En R.M.N., on observe un doublet de méthyle à 1,21 ppm (CH_3 -10 blindé) et deux singulets de méthyles resserrés à 1 et 1,08 ppm (gem-diméthyle) qui apportent une preuve quasi suffisante de la configuration cis du méthyle-10.

L'action de l'acide para-nitroperbenzoïque sur l'oléfine 111 conduit à son tour de façon stéréospécifique à un seul époxyde 124 pour lequel l'oxygène époxydique est en trans par rapport au pont gem-diméthylé.

Signalons toutefois, la difficulté rencontrée pour purifier cet époxyde par CPV, quelles que soient les colonnes utilisées ; ce fait n'est pas étonnant lorsqu'on connaît, d'une façon générale, l'extrême sensibilité des époxydes aux conditions expérimentales d'analyses chromatographiques.

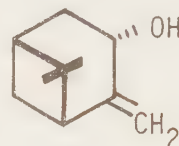


Tentatives d'hydroboration du composé 111

En vue de comparer les comportements de l'éther insaturé 111 et du trans-pinocarvéol 108 vis à vis de l'hydroboration (80), nous avons soumis le composé 111 à l'action d'un excès de diborane en solution dans le T.H.F. à 0°.



111



108

Ces conditions opératoires ne modifient pas le produit de départ ; il en est de même a fortiori, avec le disiamylborane et le thexylborane (79).

La réaction, répétée cette fois en préparant le diborane in situ par action du borohydrure de sodium sur l'éthérate de trifluorure de bore, échoue à nouveau : le complexe $\text{Et}_2\text{O-BF}_3$ réagit de préférence sur la fonction éther du composé 111 et ne conduit qu'à des produits de dégradation.

Sans doute, l'emploi du diborane à des températures supérieures à 25° permettrait d'obtenir effectivement un produit d'hydroboration mais la volatilité du diborane et sa réaction avec le T.H.F. compliquent sérieusement dans ce cas, l'analyse du produit de réaction (*).

(*) Nous remercions vivement le Professeur H.C. BROWN pour ses suggestions concernant ce problème d'hydroboration.

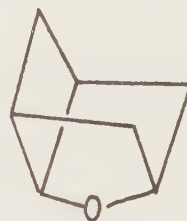
L'utilisation du 9-borabicyclononane (9-BBN) permet maintenant de palier à ces difficultés : ainsi, lorsqu'on fait réagir l'oléfine 111 avec un équivalent de 9-BBN (*) à 50° pendant 20 heures dans le T.H.F., on observe bien, après oxydation du borane intermédiaire, la formation d'une petite quantité d'un alcool primaire par spectroscopie I.R, mais la structure de ce dernier n'a pu être confirmée.

La tension élevée qui existe dans la structure 111 (cette tension est si grande qu'on ne peut construire le modèle de DREIDING) ne semble pas être une raison suffisante pour expliquer l'échec de la réaction d'hydroboration, d'autant plus que d'autres réactions (voir ci-dessus) ont pu être menées à bien normalement. L'explication résiderait peut être dans la présence de l'éthertétrahydrofurannique, qui solvaterait les molécules du diborane.

B - CARACTERES SPECTROSCOPIQUES PARTICULIERS AUX DERIVES DE L'EPOXY-3,7 NORPINANE

1) Spectroscopie infra-rouge

Les spectres infra-rouge de tous les dérivés de l'époxy-3,7 norpinane dont nous venons de décrire les synthèses à savoir : 111, 117, 120, 121, 122, 123 et 124 présentent des bandes communes que l'on peut attribuer à des absorptions caractéristiques du pont éther. Ce sont principalement :



a) deux bandes de moyenne intensité à 960-965 cm⁻¹ et 990 cm⁻¹ (cette dernière n'existe pas pour le composé 121), qui sont vraisemblablement dues aux vibrations d'étirement des deux cycles tétrahydrofuranniques.

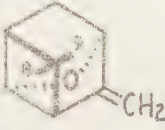
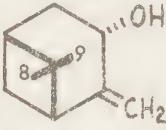
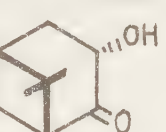
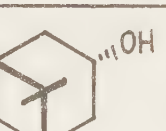
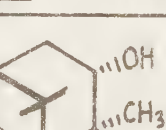
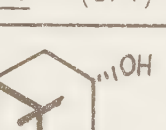
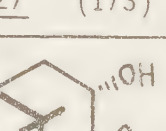
b) une bande forte à 1030 cm⁻¹ (1028 cm⁻¹ pour 120) représentant la vibration d'étirement asymétrique C→O→C. D'ordinaire, cette bande se situe plutôt entre 1070 et 1150 cm⁻¹ pour les éthers à cinq chaînons et plus. La nature particulièrement tendue des éthers tétrahydrofuranniques étudiés ici, se trouve donc confirmée à nouveau, en comparant la bande à 1030 cm⁻¹ ci-dessous, avec la bande correspondante observée vers 1000 cm⁻¹ pour un éther à quatre chaînons (167).

2) Résonance Magnétique Nucléaire

Deux familles de composés, ne possédant pas de pont éther peuvent être comparées à la famille analogue pontée (voir le tableau V).

(*) Echantillon aimablement fourni par M. VASSORT.

TABLEAU V

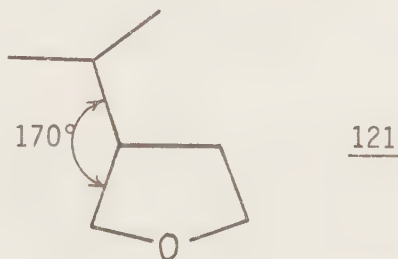
	Me-8 δ ppm	Me-9 δ ppm		Me-8	Me-9		Me-8	Me-9
 <u>111</u>	1,17	0,76	 <u>108</u> (26)	1,28	0,65	 <u>129</u>	1,23	0,72
 <u>117</u>	1,13	0,93	 <u>119</u> (170)	1,23	0,93	 <u>130</u> (174)	1,24	0,94
 <u>120</u>	1,27	0,81	 <u>31</u> (171)	†	†	 <u>21</u> (89)	1,31	0,81
 <u>121</u>	1,12	0,83	 <u>125</u> (172)	1,20	0,94	 <u>131</u> (89)	1,18	0,85
 <u>122</u>	1,15	1,07	 <u>126</u> (174)	1,25	1,06	 <u>132</u> (174)	1,22	1,09
 <u>123</u>	1,07	0,99	 <u>127</u> (173)	1,23	0,93	 <u>133</u> (89)	1,17	1,01
 <u>124</u>	1,18	0,87	 <u>128</u> (174)	1,29	0,87	 <u>134</u> (174)	1,23	0,92

† Les auteurs ne décrivent pas le spectre de R.M.N. de ce composé.

Afin de rendre le tableau plus homogène, nous n'avons pas toujours respecté la configuration absolue des composés.

Dans la première colonne sont rassemblés les composés pontés 111, 117, 120, 121, 122, 123 et 124. Dans la seconde colonne, nous avons placé en regard de ces derniers, les composés non pontés qui possèdent sur le carbone 3 un hydroxyle de configuration trans, et dans la troisième colonne ceux qui ne comportent aucune substitution sur ce carbone.

a) A l'examen du tableau V, il apparaît d'abord que la présence du pont éther a pour effet de déplacer le signal du méthyle-8 (pseudo-axial) vers les champs forts de 0,08 à 0,15 ppm environ, comparativement aux composés de la deuxième colonne, qui ont un degré de substitution semblable. Le modèle moléculaire du composé 121 par exemple, nous apprend que l'angle dièdre du cyclobutane est alors très voisin de 170° , alors que ce même

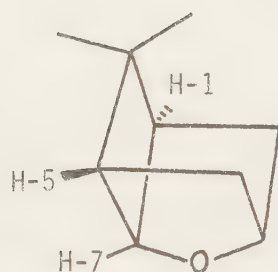


angle est de 137° pour le norpinane (168). Puisque la présence du pont éther a pour effet d'augmenter l'angle dièdre du cyclobutane, autrement dit de l'aplatir, le caractère axial du méthyle-8 se trouve diminué, et, partant, l'anisotropie du cyclobutane, paramagnétique pour les protons axiaux (169) est diminuée, ce qui explique bien le déplacement du signal du méthyle-8 vers les champs forts.

b) Quant au méthyle-9 (quasi-équatorial), nous ne pouvons évaluer à première vue l'influence qu'il subit de ce fait. En effet, en plus de l'influence (éventuelle) du pont éther, le méthyle-9 subit notamment un effet stérique pour les composés portant sur le carbone 2 un substituant de configuration cis (exemple : 117, 122, 123 et 124), ce qui a pour effet de déplacer le signal correspondant vers les champs faibles (89). Nous pouvons illustrer ce phénomène en comparant par exemple deux à deux les composés 121 et 123 d'une part, et 131 et 133 d'autre part.

Dans le cas de composés carbonylés, le méthyle-9 subit également l'influence de l'anisotropie magnétique et l'effet du champ électrique dû à la polarisation de la double-liaison carbone-oxygène. Ainsi, pour les deux seules cétones 21 et 120 dont nous disposons, et qui sont toutes deux de conformation chaise (89), nous observons pour le méthyle-9 le même déplacement chimique : 0,81 ppm.

c) Il est prévisible que la tension exercée sur le cyclobutane par la présence du pont éther influence les valeurs des constantes de couplage vicinales 3J et à longue distance 4J des protons tertiaires portés par le cyclobutane (72). En effet, les constantes mesurées dans la série pontée sont très différentes de celles qui ont été calculées (175) ou mesurées (72) pour des dérivés de la série non pontée.



	$^3J_{17} (\pm 0,3 \text{ Hz})$	$^4J_{15} (\pm 0,3 \text{ Hz})$
Série pontée	3,8	5,0 à 5,2
Série non pontée	5,0 à 5,7	5,4 à 6,3

Ces résultats peuvent s'expliquer en considérant que la tension qui s'exerce sur le cyclobutane pour les dérivés pontés peut se manifester sous la forme de deux effets concomittants. Ainsi, l'angle dièdre du cyclobutane (qui influence aussi bien 3J que 4J), n'est pas le seul à pouvoir influencer 3J ; cette influence se matérialise dans l'angle dièdre du fragment H-C-C-H. La constante 3J est aussi très sensible aux fluctuations des angles des liaisons H-C-C (176). Puisque nous n'avons effectué aucun calcul concernant ce problème, nous nous abstenons de formuler davantage de conclusions. Signalons toutefois le désaccord (prévisible) entre la valeur mesurée pour $^3J_{17}$ (5,7 Hz) et celle qui est calculée selon la formule de KARPLUS (177) dans sa forme la plus classique ou la formule modifiée de WILLIAMSON (178). En prenant pour l'angle dièdre θ la valeur mesurée sur modèle moléculaire soit $22 \pm 5^\circ$, on trouve :

$$^3J_{17} = 7,6 \pm 0,5 \text{ Hz} \quad (177)$$

$$^3J_{17} = 8,5 \pm 0,6 \text{ Hz} \quad (178)$$

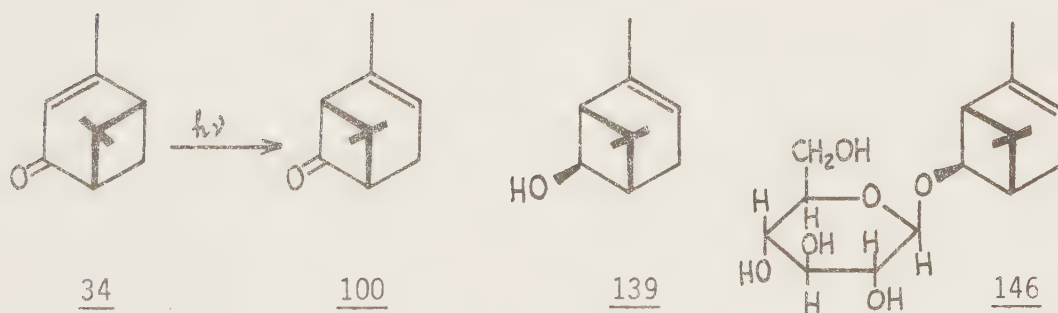
CHAPITRE IV

NOUVELLES SYNTHÈSES DE DÉRIVÉS DU PINANE FONCTIONNALISÉS

SUR LE CARBONE 7

Nous allons étudier maintenant les possibilités d'accès aux dérivés du pinane substitué sur le carbone 7, série dont il n'existe que très peu de représentants, à partir des dérivés de l'époxy-3,7 norpinane.

Ces composés sont très rares dans la nature : le seul exemple connu a été pendant longtemps la chrysanthénone 100, présente dans les baies de *Chrysanthemum sinensis* (179) et dans l'huile essentielle de *Chrysanthemum indicum* (180). Quant au chrysanthénol 139, il serait présent sous forme de glycoside 146 dans certaines espèces de *Dichorea* B. californiennes (*).



D'autre part, la seule voie d'accès à ces composés connue à ce jour reste l'isomérisation photochimique de la verbénone 34 en chrysanthénone 100 (102, 181, 182, 183).

(*) Nous remercions le Dr HIROSUKE YOSHIOKA (Sumitomo Chemical Co. Japon) pour nous avoir fait part de résultats non publiés.

Par clivage de la fonction éther, les composés 111 ou 117 sont susceptibles de conduire directement à des dérivés hydroxylés en C-7, comme nous allons le voir maintenant.

A - HYDROXY-ETHER 117

Connaissant la facilité d'accès aux alcools γ -insaturés par clivage des tétrahydrofurannes β -halogénés par les métaux alcalins (184), réaction qui a déjà été utilisée avec succès en série pinanique (124), nous avons tenté de transformer l'hydroxy-éther 117 en éther halogéné correspondant 135, en vue de réaliser le clivage de la fonction éther de 135 par cette méthode.



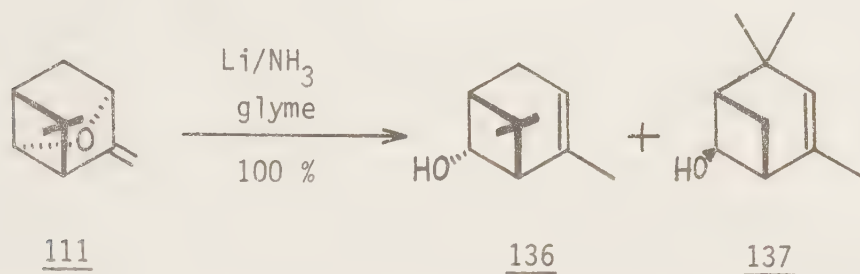
Malheureusement, toutes les tentatives pour obtenir le dérivé halogéné 135 au départ de 117 (SOCl_2 - Et_2O à -30° , HBr -glyme à -15° etc...) ont échoué, et nous avons abandonné ce projet.

B - ETHER INSATURE 111

Nous avons finalement obtenu le clivage de la fonction éther à partir de l'éther insaturé 111 au moyen des métaux alcalins (Na ou Li) dissous dans l'ammoniac liquide, ce qui constitue, à notre connaissance une nouvelle réaction (185) (*).

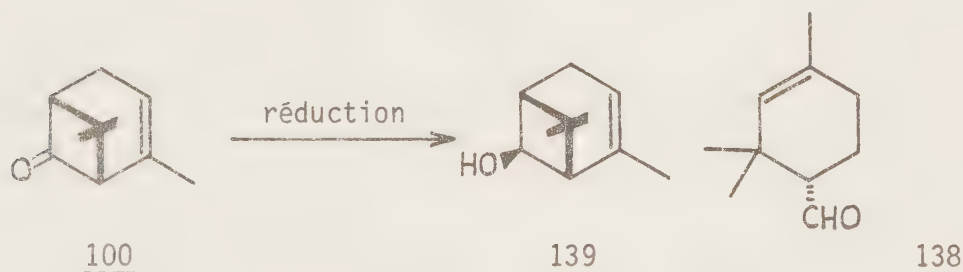
(*) Une publication très récente de KATZENELLENBOGEN et Coll. a montré que la réduction "conjuguée" des époxydes α,β -éthyléniques peut être réalisée au moyen des métaux dissous dans l'ammoniac liquide (186). Signalons aussi le clivage de certains éthers benzyliques réalisé par cette technique (187a) ou par utilisation de l'hydrure de di-isobutylaluminium (187b).

Ainsi, le clivage du (+) époxy-3,7 pinène-2(10) 111, en solution dans le glyme, par un excès de lithium dans l'ammoniac liquide, est quantitatif, et conduit au (-)-épi-7 chrysanthénol 136, accompagné de traces de l'alcool isomère 137 dont il sera question ultérieurement.



La structure 136 est établie à partir des données spectrales habituelles (*). De plus, ce résultat s'est trouvé confirmé par voie chimique : l'oxydation de 136 par le réactif de SARRETT (CrO₃-pyridine) conduit à un mélange de chrysanthénone 100 (rendement médiocre) et d'aldéhyde d'isomérisation 138 ; le tétraoxyde de ruthénium est inopérant et l'oxydation de Jones donne des résines.

Remarquons que cette méthode est la seule qui permet l'accès à l'épi-7 chrysanthénol 136 ; en effet, toutes les réductions de la chrysanthénone 100, notamment avec les hydrures d'aluminium, ne permettent d'isoler que le chrysanthénol 139 à l'exclusion de son épimère 136, ce

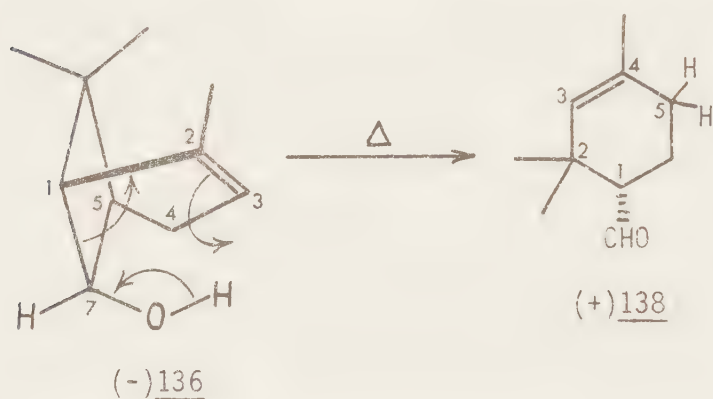


qui serait le résultat d'une attaque régiospécifique de l'ion hydrure, venant du côté opposé au pont gem-diméthylé (102). Cependant, il se pourrait que cette réaction ne soit pas aussi spécifique que de nombreux auteurs ont bien voulu le dire ; en effet, la réduction de la chrysanthénone par l'hydrure de di-isobutylaluminium (DIBAL) ne donne que des rendements assez modérés en chrysanthénol 139 (Rdt < 60 %) (102). On observe également la formation d'un aldéhyde qui ne peut provenir que de la méthode de purification de 139 (distillation ou CPV) (188). Cet aldéhyde ne peut résulter que du réarrangement thermique de l'épi-7 chrysanthénol, comme nous allons le voir maintenant.

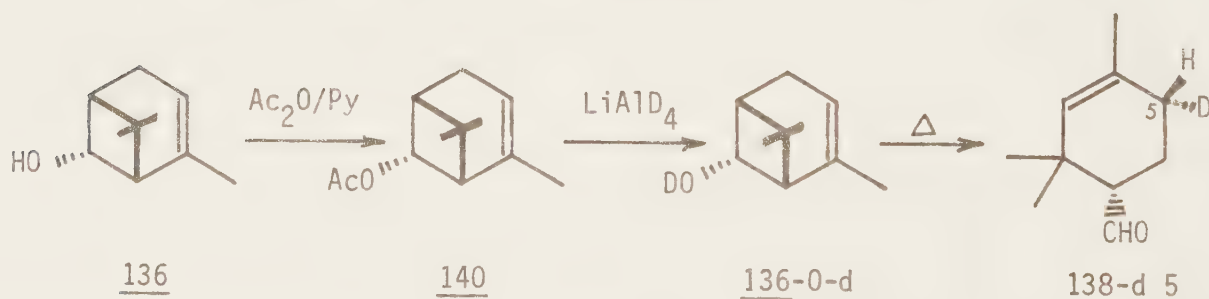
(*) Le pouvoir rotatoire négatif trouvé pour l'épi-7 chrysanthénol 136 montre la filiation entre ce dernier et le (-)-α-pinène de départ.

Au cours de tentatives de purification par CPV, et lors de transformations chimiques (voir l'oxydation 136 $\longrightarrow$ 100), on observe la transformation partielle ou totale, suivant les cas, de l'épi-7 chrysanthénol 136 en aldéhyde isomère 138. Ainsi, partant d'un alcool 136 lévogyre, on obtient quantitativement, après passage dans une colonne de CPV garnie de Chromosorb P, à 100°, l'aldéhyde 138 dextrogyre.

L'examen d'un modèle moléculaire de 136 révèle que le groupe hydroxyle est disposé de façon idéale vis à vis de la double liaison éthylénique, pour qu'un transfert 1,5 d'hydrogène ait lieu, sans inversion de configuration au niveau du carbone 5. En conséquence, la chiralité étant conservée, le composé 138 est bien le (+)-(1R)-formyl-1 triméthyl-2,2,4 cyclohexène-3 ; il est identifié au moyen des techniques habituelles : en particulier, le spectre infra-rouge est semblable à celui qui a été décrit dans la littérature (183) pour un composé probablement racémique (183, 189) (*).



Le mécanisme ci-dessus a été démontré en répétant l'expérience avec l'alcool deutérié 136-0-d obtenu par réduction de l'acétate 140 par LiAlD_4 .



(*) L'utilisation d'un support totalement inerte est primordiale pour éviter toute racémisation au cours de l'isomérisation de 136 en 138. Il convient de signaler la nette différence entre le point de fusion de la dinitro-2,4 phénylhydrazone de 138 (racémique) F : 164-165° (189) et 161-162° (183) et celui que nous avons obtenu pour le composé 138 dextrogyre, F : 150-151°. Notons également l'odeur très agréable de ce composé, rappelant celle des feuilles séchées ou du foin fraîchement coupé.

L'aldéhyde d'isomérisation deutérié en 5 138-d-5 est identifié en infra-rouge et en R.M.N.

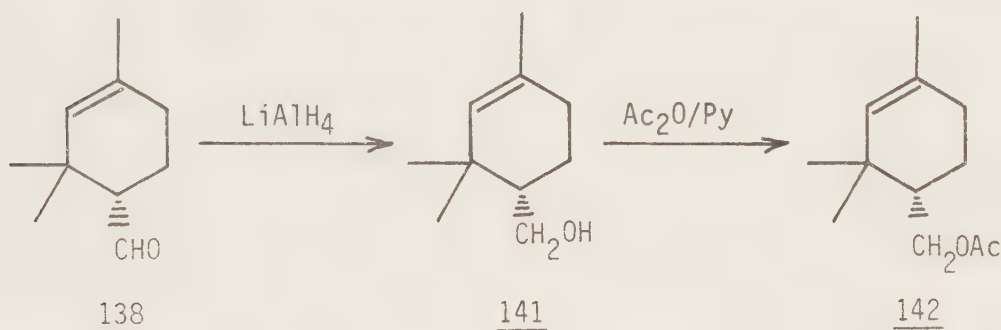
a) spectre infra-rouge

Disparition de la bande O-D à 2480 cm^{-1} (très forte) et apparition des bandes habituelles de l'aldéhyde et d'une bande d'intensité moyenne à 2140 cm^{-1} (vibration d'étirement C-D).

b) spectre de R.M.N.

On observe un amincissement caractéristique du multiplet centré à 1,95 ppm et correspondant au méthylène en α - de la double liaison.

Une preuve supplémentaire de la structure avancée pour l'aldéhyde 138 et de sa chiralité a été apportée par voie chimique : la réduction de 138 par LiAlH_4 à -5° conduit à l'alcool primaire correspondant 141 (dextrogyre). Par Ac_2O acétylation pyridinée de ce dernier dans les conditions habituelles, on obtient l'acétate correspondant 142 dextrogyre. Les structures des deux dérivés 141 et 142 ont fait l'objet d'une étude détaillée en R.M.N. à 100 MHz, en utilisant la méthode de la double résonance.

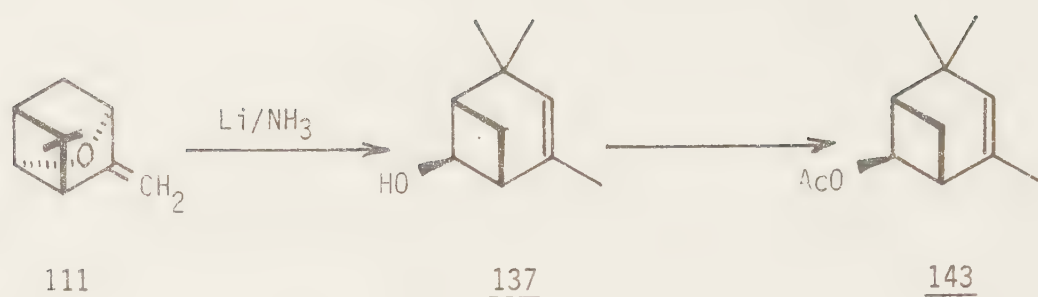


Cas de l'alcool 137 :

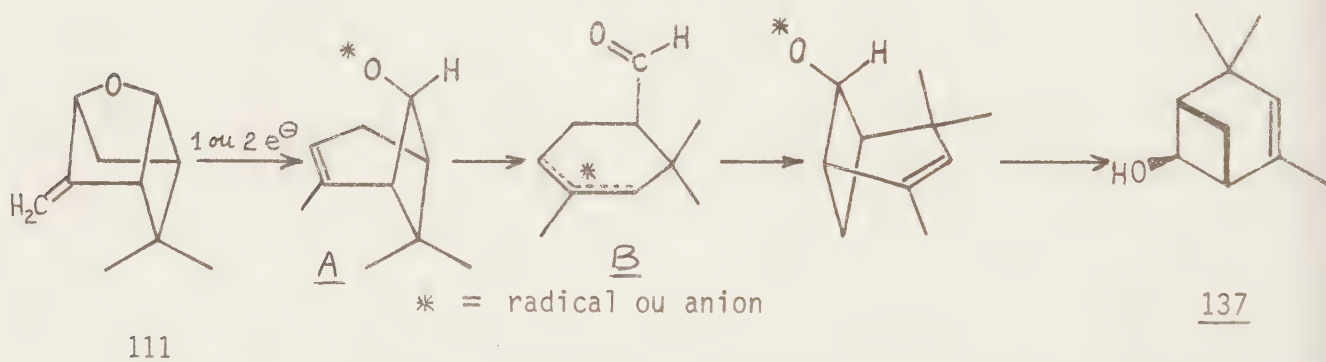
Présent à l'état de traces (quelques %) dans le produit brut de la réduction de 111 par le lithium dissous dans l'ammoniac liquide (voir ci-dessus) cet alcool a pu être néanmoins isolé par CPV préparative. Contrairement à l'épi-7 chrysanthénol 136, sa stabilité thermique semble normale jusqu'à 200° et plus.

La structure avancée pour le composé 137 a été déduite, sans aucune ambiguïté, de l'examen approfondi des spectres de masse, I.R. et de R.M.N. ; en particulier, l'étude détaillée du spectre de R.M.N. à 100 MHz, en utilisant les deux techniques combinées de la double résonance et des réactifs de pseudo-contact, a permis de préciser certains paramètres particuliers à cette molécule tout à fait exceptionnelle (Voir l'annexe n° 6).

Par acétylation pyridinée à température ambiante de l'alcool 137, on obtient l'acétate correspondant 143 optiquement actif (lévogyre).



L'obtention de 137 à partir de 111 peut s'expliquer par une fragmentation du radical (ou anion ?) intermédiaire A. La refermeture à l'autre extrémité du système allylique du nouveau radical (ou anion ?) B, sans rotation autour de la liaison C-CHO, conduit à l'alcool secondaire 137 ayant la stéréochimie explicitée ci-dessous (*) :

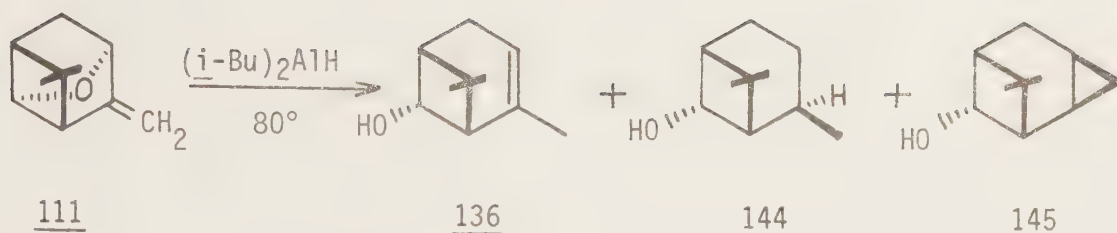


Réduction conjuguée de l'éther α,β -éthylénique 111 par le DIBAH

Le traitement de l'éther insaturé 111 par une solution d'hydruure de di-isobutylaluminium (DIBAH) dans l'hexane pendant trois jours à 20° ne modifie que 15 à 20 % du produit de départ : le seul produit formé détectable est l'épi-7 chrysanthénol 136. Opéré cette fois au reflux du benzène, le clivage de l'éther est total au bout de 24 heures. En CPV analytique sur colonne polaire (N.P.G.S.), le produit brut de réaction présente trois pics que l'on peut attribuer successivement à l'épi-7 chrysanthénol 136 (**), à l'alcool saturé 144 (cis-chrysanthanol) et à l'alcool cyclopropanique 145.

(*) Nous exprimons nos remerciements au Professeur J.A. KATZENELLENBOGEN pour une intéressante discussion au sujet de ce mécanisme.

(**) Partiellement isomérisé en aldéhyde 138 au cours de l'analyse.



La structure du composé 145 est déduite, en plus des méthodes spectroscopiques habituelles, de l'examen approfondi du spectre de R.M.N. à 100 MHz en utilisant à nouveau les deux techniques combinées de la double résonance et des réactifs de pseudo-contact. (Voir l'annexe n° 7).

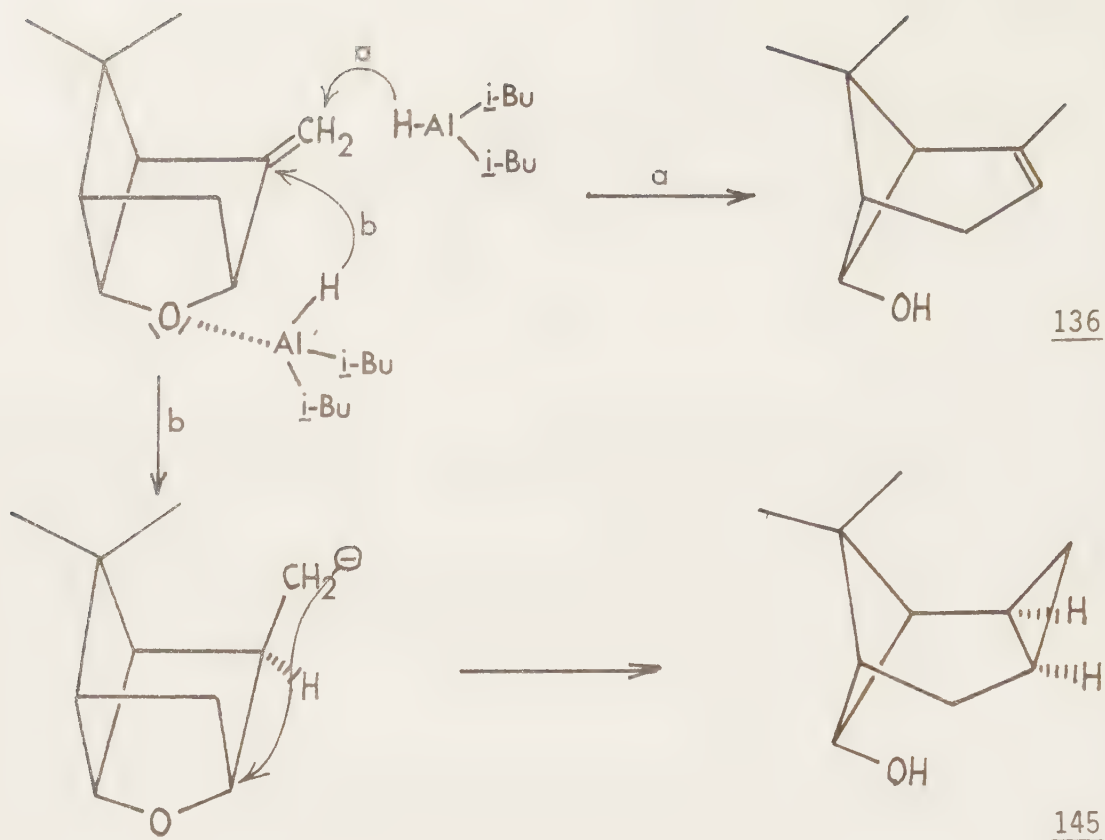
Si le temps de réaction est prolongé jusqu'à 4 jours, la proportion du chrysanthénol 136 dans le mélange diminue au profit de celle de l'alcool 144 (qui devient alors sensiblement égale à celle de l'alcool 145). Il est donc apparent que le produit annexe 144 résulte de la réduction totale du chrysanthénol 136.

Bien que la réduction par des organo-aluminiques de double-liaisons carbone-carbone isolées soit difficile, il peut arriver qu'elle soit rendue possible par la présence, à proximité dans l'espace, d'un groupement polaire (ici : l'hydroxyle), ce dernier jouant un rôle de coordinateur vis à vis de l'aluminium (*).

Sur la base des travaux récents de KATZENELLENBOGEN (186, 191), la formation du chrysanthénol 136 et de l'alcool cyclopropanique 145 est le résultat de la compétition entre deux modes d'attaque de l'hydrure d'aluminium (DIBAH) sur la double-liaison de l'éther insaturé 111.

Le produit normal 136 résulte d'une attaque *intermoléculaire* d'hydrure sur la double-liaison exocyclique (réaction a). Le composé 145 résulte au contraire d'un transfert *intramoléculaire* d'hydrure d'une molécule de DIBAH complexée, sur l'autre extrémité de la double-liaison exocyclique (réaction b). Puis l'ouverture du pont éther a lieu, conduisant à un cyclopropane orienté en cis par rapport au pont gem-diméthylé.

(*) Voir par exemple à ce sujet, la réduction par LiAlH_4 du syn-norbornène-2 ol-7 (190).



Signalons toutefois que la fermeture de complexes aluminiques semblables en cyclopropanes n'est pas sans précédent : la réduction par LiAlH_4 de l'alcool diméthyl-2,3 cinnamique conduit (entre autre) au phényl-1 diméthyl-1,2 cyclopropane (192).



CONCLUSION GENERALE

Les dérivés du norbornane, du norpinane, du bicyclo [3.2.1] octane etc..., ont servi de support à de très nombreuses expérimentations aussi bien chimiques que physico-chimiques. Les conclusions qui en ont résulté ont trouvé un intérêt pratique qui dépasse heureusement le cadre de ces composés polycycliques eux-mêmes.

Aussi, une fois de plus, et en raison principalement de la grande facilité d'accès à certains d'entr'eux, les dérivés du pinane ont pu être utilisés à ces mêmes fins tout au long de ce travail.

De la première partie, nous retiendrons essentiellement les renseignements de caractère qualitatif qui ont permis de consolider l'argumentation déjà existante en faveur de la possibilité d'une conjugaison entre un système insaturé et un cyclobutane. En particulier, il reste à réaliser dans cette perspective, de nombreuses expériences physico-chimiques et surtout photochimiques au départ de l'homoverbénone 65.

Quant au travail exposé dans la seconde partie, il aura permis de mettre en évidence des voies d'accès nouvelles à de nouveaux dérivés du pinane fonctionnalisés sur le cyclobutane, composés d'accès très difficile jusqu'alors.

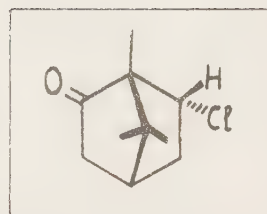
ANNEXE 1

CHLORO-6 TRIMETHYL-1,7,7 BICYCLO [2.2.1] HEPTANONE-2 113

Test aux halogènes : (flamme - fil de cuivre) : positif

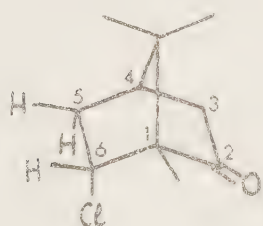
Spectre I R (film) : 1751 ($\nu_{C=O}$), 800 (ν_{C-Cl})

(CCl_4) : 1760 ($\nu_{C=O}$)



Spectre de R M N : 100 MHz, (CCl_4), trois singulets à 0,82, 0,88 et 0,93 (trois méthyles) et notamment un doublet de doublets à 1,62 (H-5 endo, $^2J \simeq -13$ Hz, $|^3J| \simeq 3$ Hz) et un doublet de doublets à 3,95 ($-CHCl-$, $|^3J| \simeq 10$ et $|^3J| \simeq 3$ Hz)

Par irradiation à 1,62, on transforme le doublet de doublets à 4,17 ($-CHCl-$) en doublet : $|^3J| = 10$ Hz ; inversement, l'irradiation à 4,17 transforme le doublet de doublets à 1,62 en doublet $^2J \simeq -13$ Hz. Par conséquent, la constante de couplage entre H-5 endo et H-6 étant égale à 3 Hz environ, on en déduit que la configuration de H-6 est *exo*, par comparaison avec les valeurs classiques observées dans la série du norbornane (194).



H-5 endo

H-6 exo



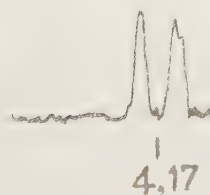
irradiation à 4,17 (forte)



irradiation à 4,17 (faible)



irradiation à 1,62



4,17

1,62



ANNEXE 2

EPOXY-3,7 PINANOL-2 117

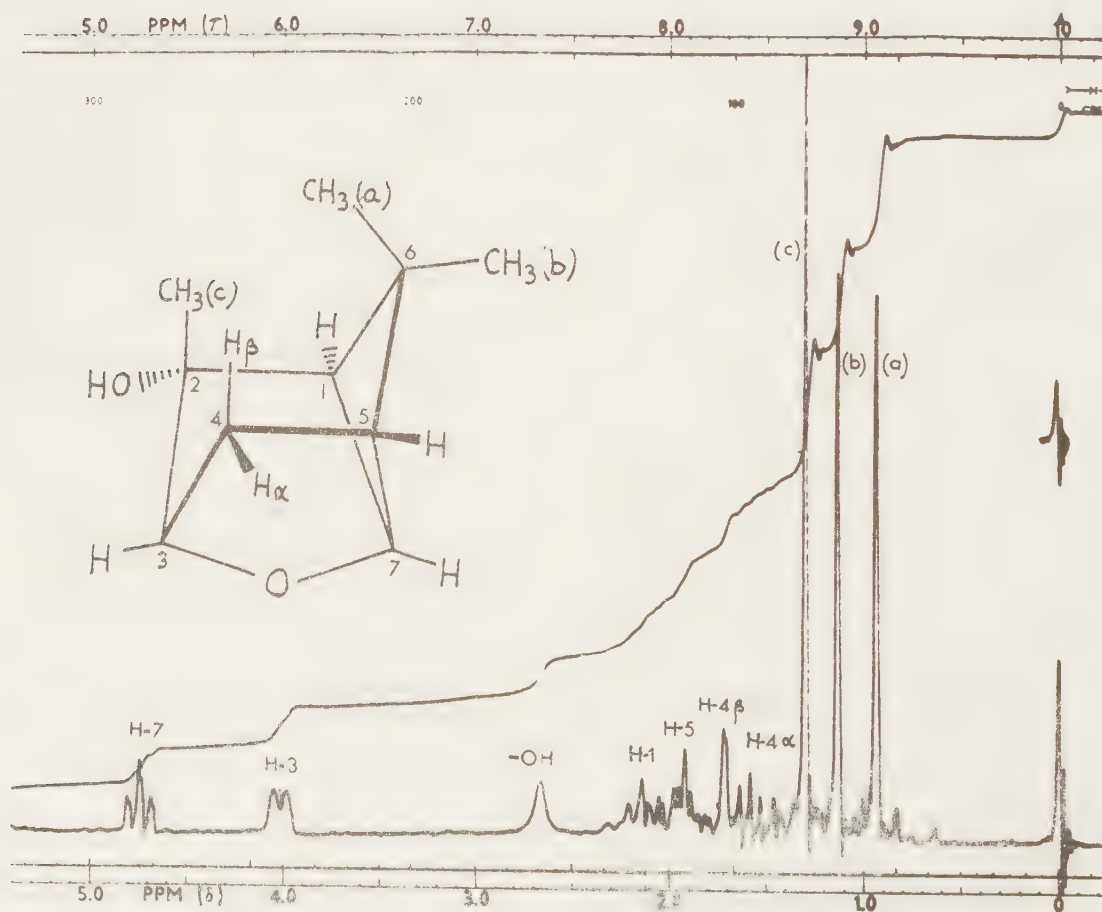
$$[\alpha]_D^{25} = + 29^\circ \quad (C = 5, \text{ cyclohexane})$$

Analyse	$C_{16}H_{16}O_2$	Calc. %	C 71,39	H 9,59
		Tr. %	71,10	9,70

Spectre de masse : pics principaux, n/e (%) : 168 (3), 153 (4), 150 (3), 135 (5), 125 (6), 99 (100), 43 (79)

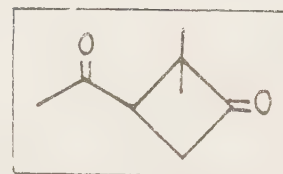
Spectre I R : (film) 3565 et 3470 (ν_{O-H}), 1390, 1372 et 1360 (trois méthyles), 1170 (ν_{C-O}), 1030, 960, 918 et 902

Spectre de R M N : 60 MHz, (CCl_4)



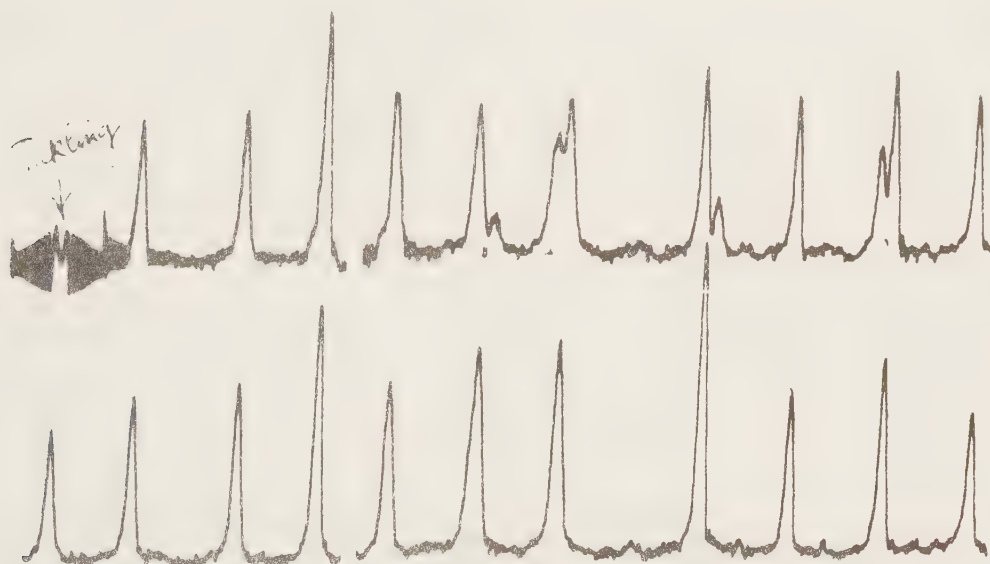
ANNEXE 3

ACETYL-3 DIMETHYL-2,2 CYCLOBUTANONE-1 118



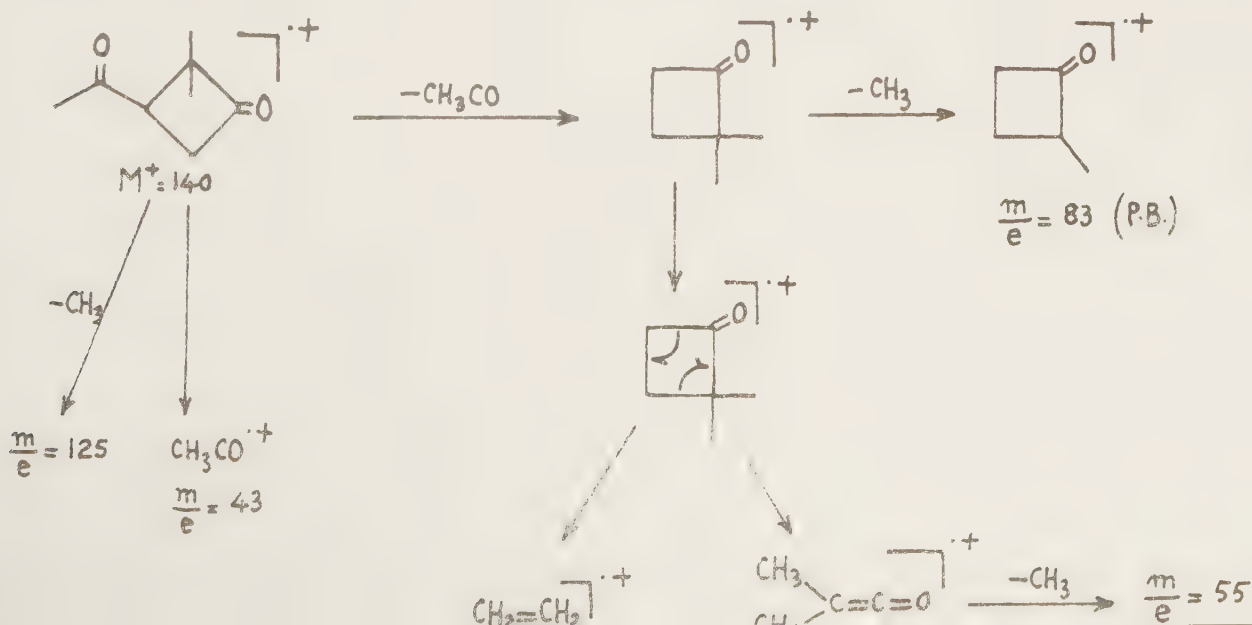
Spectre I R : (film) 1788 et 1715 ($\nu_{C=O}$), 1365, 1172 et 1062

Spectre de R M N : 100 MHz, (CCl_4), deux singulets à 1,0 et 1,33 (gem-diméthyle) en accord avec la littérature (162). Par la méthode de chatouillage de spin (voir ci-dessous), on met en évidence le système ABC formé par les deux protons du C-4 et le proton tertiaire en C-3



Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : 140 (5), 125 (38), 83 (100), 55 (38) et 43 (82)

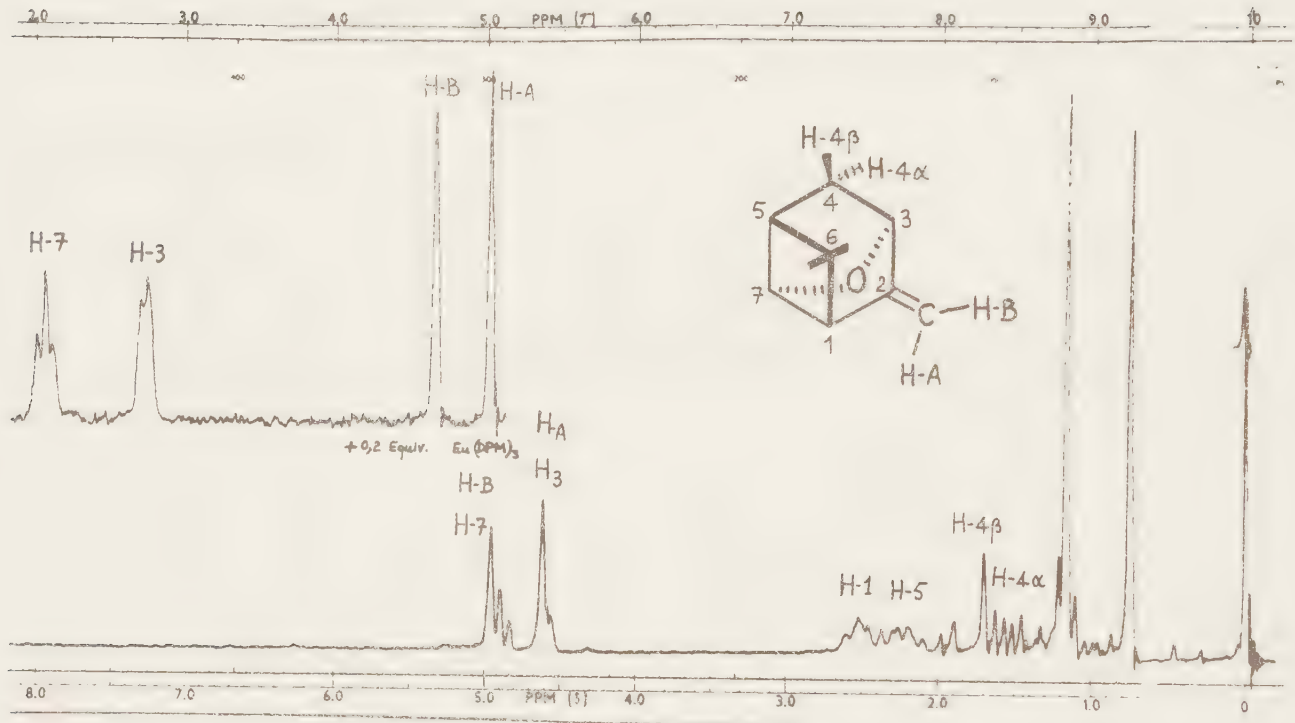
Ce spectre montre des fragmentations identiques à celles qui ont été décrites pour des composés analogues (163) :



ANNEXE 4

EPOXY-3,7 PINENE-2 (10) 111

Spectre de R M N : (60 MHz, CCl₄) ci-dessous :



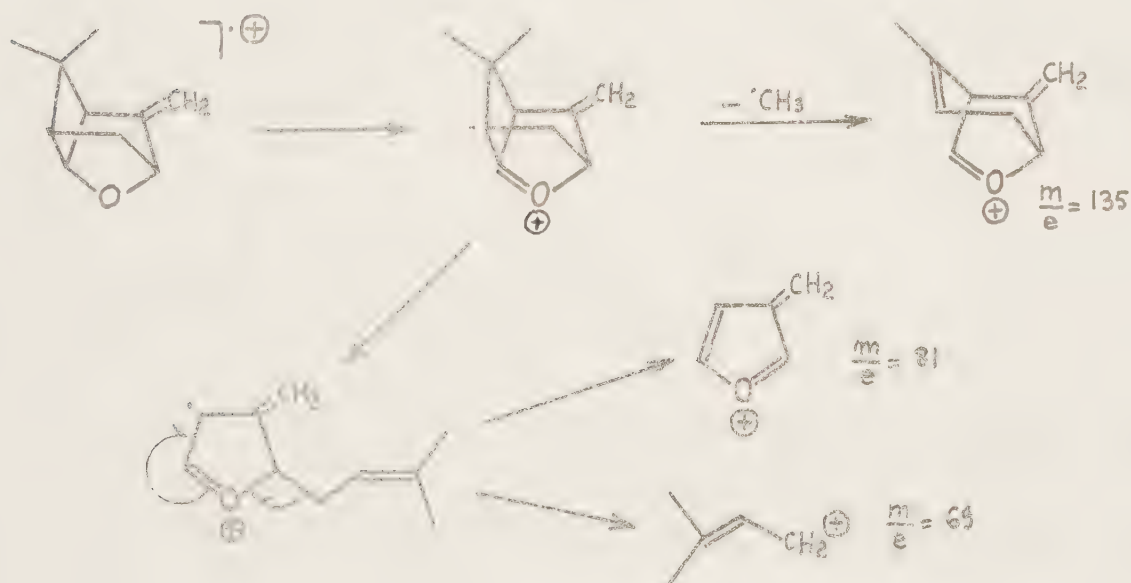
protons	Déplacement chimique (ppm)	multiplicité	Constantes de couplages en valeur absolue (I 0,3 Hz)
H - 1	2,52	d x d	$^3J_{17} = 3,8$, $^3J_{15} = 5,2$, $^4J_{1-A} \leq 1$
H - 3	4,60	m	$^3J_{34\alpha} = 3,7$, $^4J_{3B} \leq 1$, $^4J_{37} \approx 1$
H - 4 α	1,45	2 x d	$^3J_{4\alpha 5} = 6,7$, $^2J_{4\alpha 4\beta} = 12$
H - 4 β	1,80	d	$^3J_{4\beta 5} \approx 0$, $^3J_{34\beta} \approx 0,7$
H - 5	2,20	m	$^3J_{57} = 3,8$
H - 7	4,90	d x d	
H - A	4,60	s	
H - B	4,96		

Les constantes de couplage sont déterminées à partir d'expériences de double-résonance effectuées à 100 MHz. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-contre (page 88).

Les protons H-3 et H-A d'une part, H-7 et H_B d'autre part, apparaissent ensemble sur le spectre. En ajoutant environ 0,2 équivalent de Eu(DPM)₃ à l'échantillon analysé, on peut différencier ces deux groupes de protons (voir le spectre à 60 MHz, ci-contre).

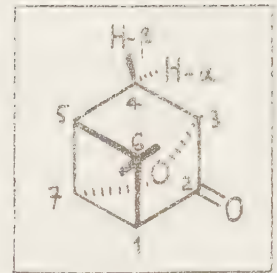
Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : 150 (M⁺, 35), 135 (40), 121 (60), 81 (73) et 69 (100)

Nous proposons l'interprétation suivante pour la formation de ces ions :



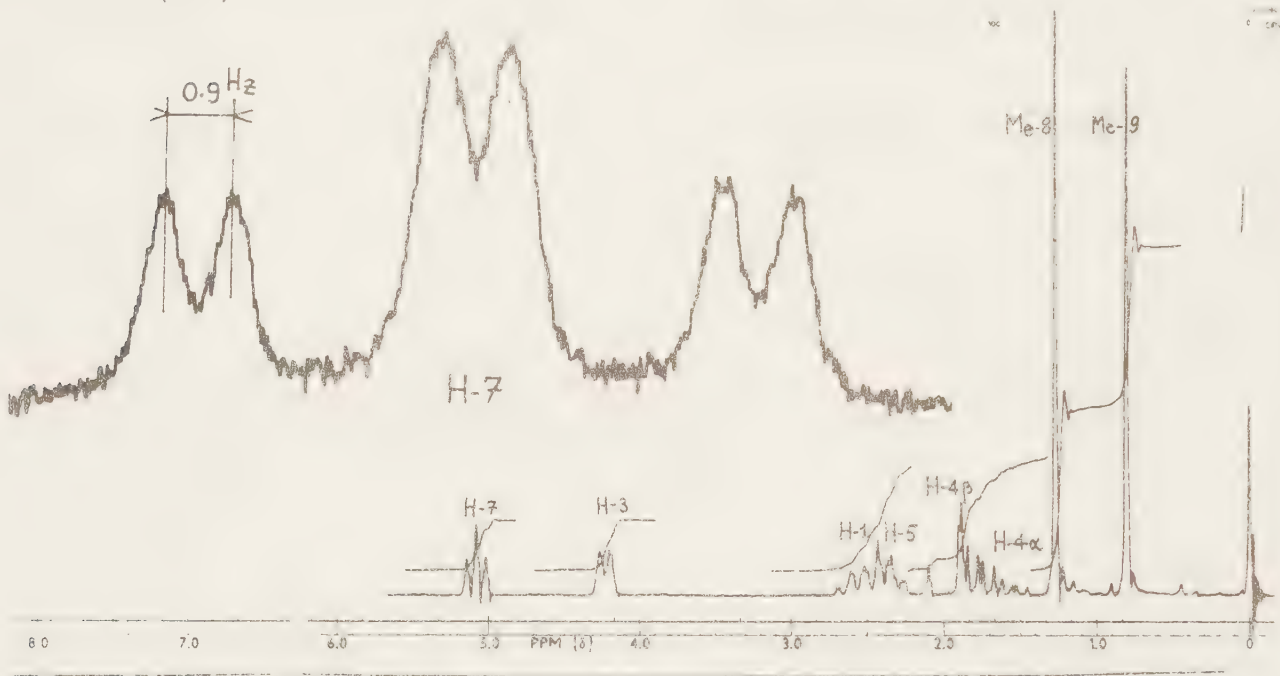
ANNEXE 5

EPOXY-3,7 NOPINONE 120

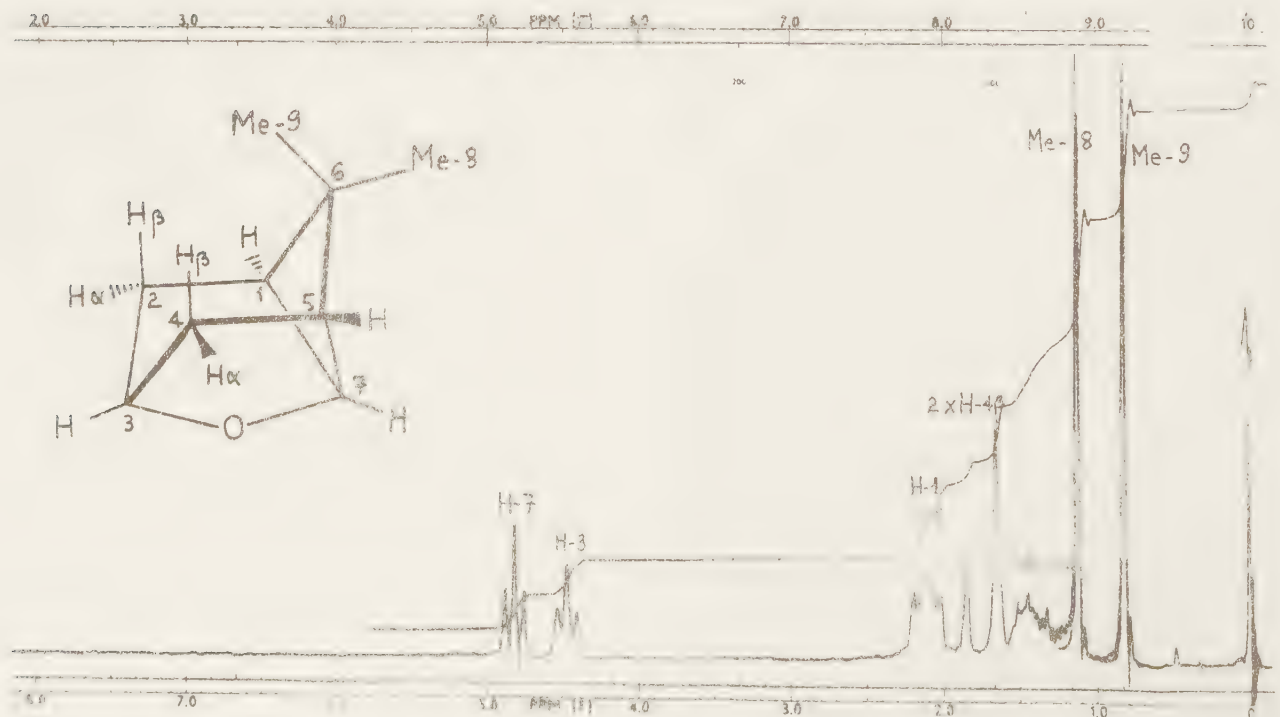


Spectre de R M N (60 MHz) ci-dessous :

Par élargissement du triplet centré à 5,1 ppm, on mesure la constante de couplage à longue distance $|^4J| = 0,9 \text{ Hz}$ (Appareil VARIAN HA-100) (164).



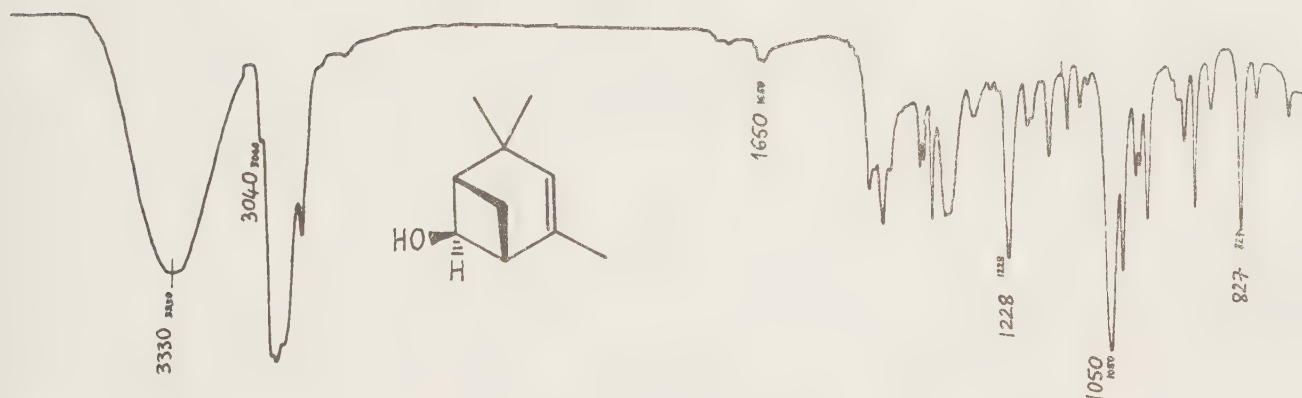
EPOXY-3,7 NORPINANE 121 : Spectre de R M N (60 MHz)



TRIMETHYL-2,4,4 BICYCLO [3.1.1] HEPTEN-2 OL-6B 137

Spectre de masse (Appareil A.E.I. MS-30) ion moléculaire à $m/e = 152$
pics principaux à 145, 121, 109, 107, 105, 91, 81, 77, 55,
41, 32 et 28

Spectre infra-rouge (film) voir ci-dessous : 3330 (ν_{O-H}), 3040 (ν_{C-H}),
1650 ($\nu_{C=C}$), 1228, 1050 (ν_{C-O}) et
827 (γ_{C-H})



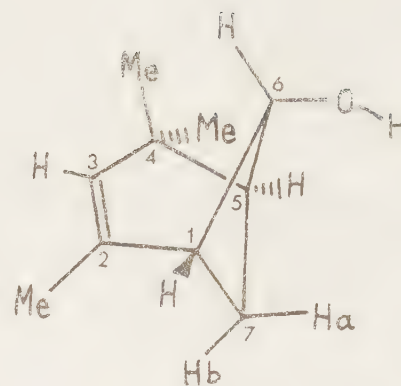
Le spectre de R M N, enregistré avec ou sans complexation au moyen de $Eu(DPM)_3$, indique que la fonction alcool secondaire (prévue d'après le spectre infra-rouge) n'est pas au voisinage immédiat du gem-diméthyle. La caractéristique la plus importante du spectre est l'aspect du signal correspondant au proton H-6, qui est un doublet centré à 3,97 ppm, $4J = 5,6$ Hz. (Voir ci-contre).

Les deux techniques combinées du découplage de spin à 100 MHz et des réactifs de pseudo-contact permettent d'attribuer à l'alcool 137 la structure ci-contre.

En particulier, l'irradiation à 3,97 ppm (H-6) transforme le doublet de doublets centré à 1,56 (proton H-7b) en doublet $2J = 8,4$ Hz correspondant au couplage géminale entre H-7b et H-7a.

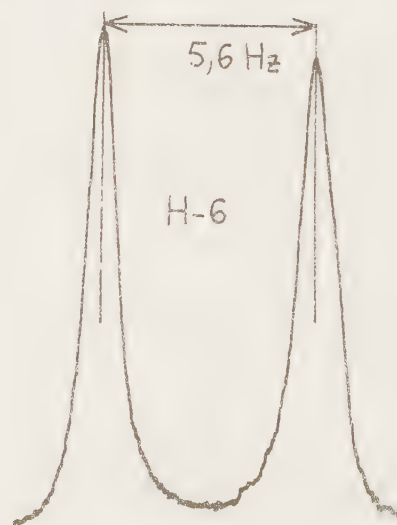
Toutes les valeurs des constantes de couplages mesurées pour le composé 137 sont en accord avec celles qui sont devenues classiques pour les dérivés du bicyclo 3.1.1 heptane (72).

protons	Déplacements chimiques (CCl ₄) (ppm)
H - 1	2,10
CH ₃ - 2	1,66
H - 3	4,92
gem-diméthyle en 4	0,99 et 1,05
H - 5	1,90
H - 6	3,97
H - 7a	2,60
H - 7b	1,56
-O-H	3,65



Constantes de couplages (en valeur absolue, $\pm 0,3$ Hz)

J classique (72)	J mesuré pour <u>137</u>
$^4J_{13} = 1,5$	1,5
$^4J_{15} = 5,4 \text{ à } 6,3$	6,2
$^3J_{17b} = ^3J_{57b} = ^3J_{56} =$ $^3J_{16} \neq 0$	$\neq 0$
$^3J_{17a} = 5,1 \text{ à } 5,5$	5,8
$^4J_{35} = 1,5 \text{ à } 1,6$	1,6
$^3J_{57a} = 5,4 \text{ à } 5,9$	6,0
$^2J_{7a7b} = 8,5 \text{ à } 8,9$	8,4
$^4J_{67b} = 5,5 \text{ à } 6,0$	5,6



ANNEXE 7

DIMETHYL-7,7 TRICYCLO [4.1.1.0^{2,4}] OCTANOL-8 α 145

$[\alpha]_D^{20} = + 59^\circ$ (C = 0,76, cyclohexane)

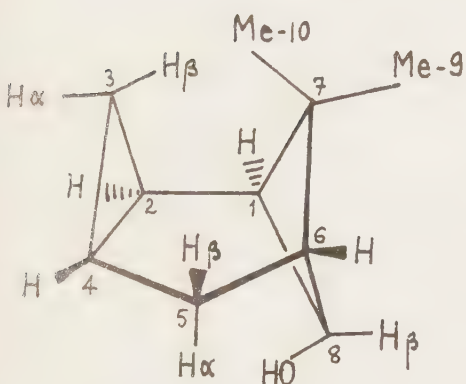
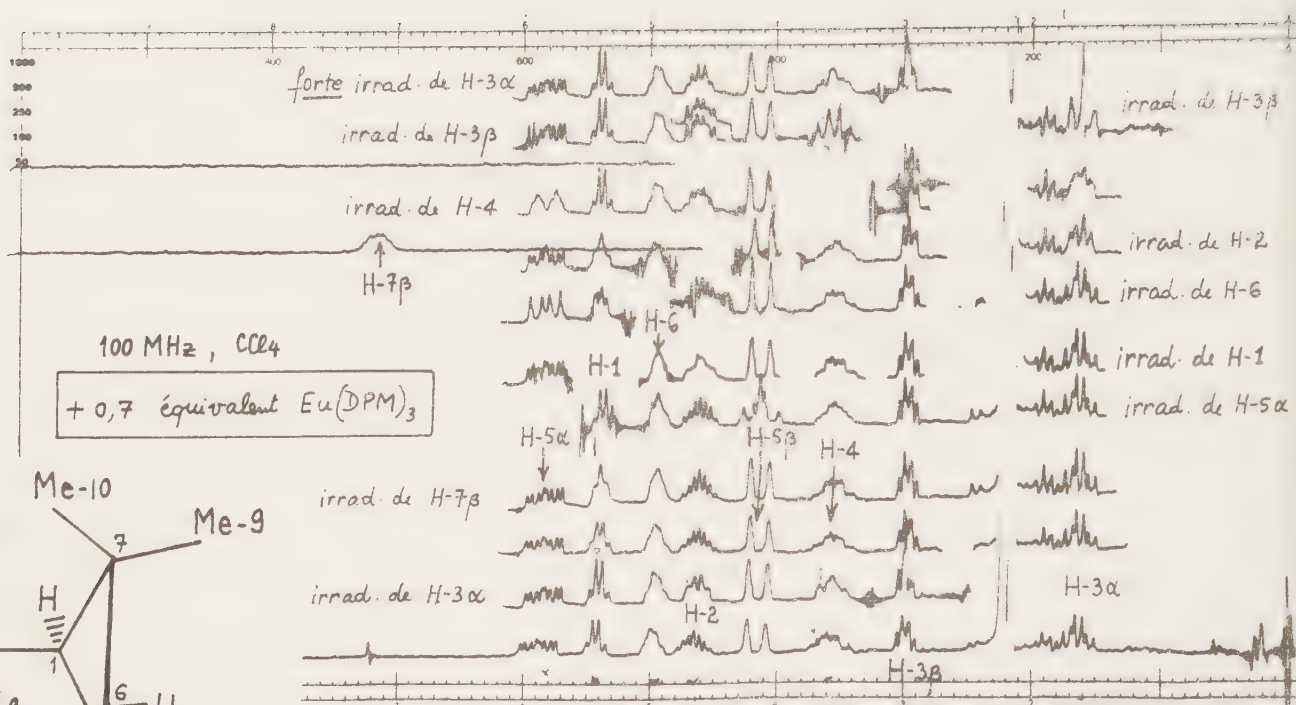


Spectre infra-rouge (film) voir ci-dessous, 3300 (ν_{O-H}), 3110, 3020 (ν_{C-H} cyclopropane), 1090 (ν_{C-O}), 1035, 1015 et 972 (cyclopropane)



Spectre de R M N : L'utilisation combinée des réactifs de pseudo-contact et de la double-résonance à 100 MHz permet de définir complètement la structure de l'alcool 145. Nous avons reproduit page 94 un exemple d'une telle étude qui conduit à la détermination des constantes de couplages entre les différents protons de cette molécule (résultats rassemblés dans le tableau). A la suite de cette étude, il convient de noter les caractéristiques importantes suivantes :

- 1) La différence observée pour les déplacements chimiques des deux protons H-3 α et H-3 β du méthylène cyclopropanique, dûe au déblindage important du proton H-3 β (+ 1,12 ppm par rapport à H-3 α) occasionné par une interaction d'origine stérique entre ce dernier et le méthyle-10 (anomalie qui confirme la structure de 145).
- 2) L'adjonction du réactif complexant Eu(DPM)₃, provoque le même déplacement (2,96 ppm) pour les deux protons H-1 et H-6 et par conséquent, permet de supposer que ces deux protons sont situés de façon symétrique par rapport à l'hydroxyle.
- 3) La valeur de la constante de couplage géminale entre les deux protons H-2 et H-4 (12,5 Hz), est très supérieure à la valeur classique de 7 Hz (197 a et b), ce qui confirme la nature particulièrement tendue du cyclopropane (197 c).



protons	Déplacement chimique (ppm)	multiplicité	Constantes de couplages en valeur absolue ($\pm 0,3$ Hz)
H - 1	2,47	2 x q	$^3J_{12} = 5,5$ $^3J_{18\beta} = 5,5$, $^4J_{16} = 5,5$
H - 2	1,03	2 x q	$^3J_{23\alpha} = 9$, $^3J_{23\beta} = 9$ $^3J_{24} = 12,5$
H - 3 α	0,38	m	$^2J_{3\alpha 3\beta} = 5,8$
H - 3 β	1,50	m	$^3J_{3\alpha 4} = ^3J_{3\beta 4} = 9$
H - 4	0,85	m	$^3J_{45\alpha} = 9$, $^3J_{45\beta} < 1$
H - 5 α	2,10	2 x q	$^3J_{5\alpha 6} = 4$
H - 5 β	2,10	d	$^2J_{5\alpha 5\beta} = 15,5$
H - 6	2,0	m	$^3J_{67} = 5,5$, $^4J_{46} \simeq 0$
H - 8 α	4,27	2 x d	
Me-9, Me-10	1,28 et 1,12		

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres I R ont été enregistrés avec un spectrophotomètre PERKIN ELMER, modèle 257 ; les substances à analyser étant sous forme de film liquide entre deux fenêtres de NaCl ; les positions des bandes sont notées en cm^{-1} .

Les spectres U V ont été enregistrés avec un spectrophotomètre BECKMAN DK 2-A.

Les spectres de R M N ont été enregistrés avec un spectromètre VARIAN A-60. Les déplacements chimiques sont notés en unités δ (ppm) par rapport au singulet du T M S, pris comme référence interne. Les différents solvants sont indiqués pour chaque spectre.

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D^t$ ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre de précision ZEISS, à la température t ; la concentration c est donnée en g pour 100 cm^3 du solvant choisi.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VARIAN MAT CH 7.

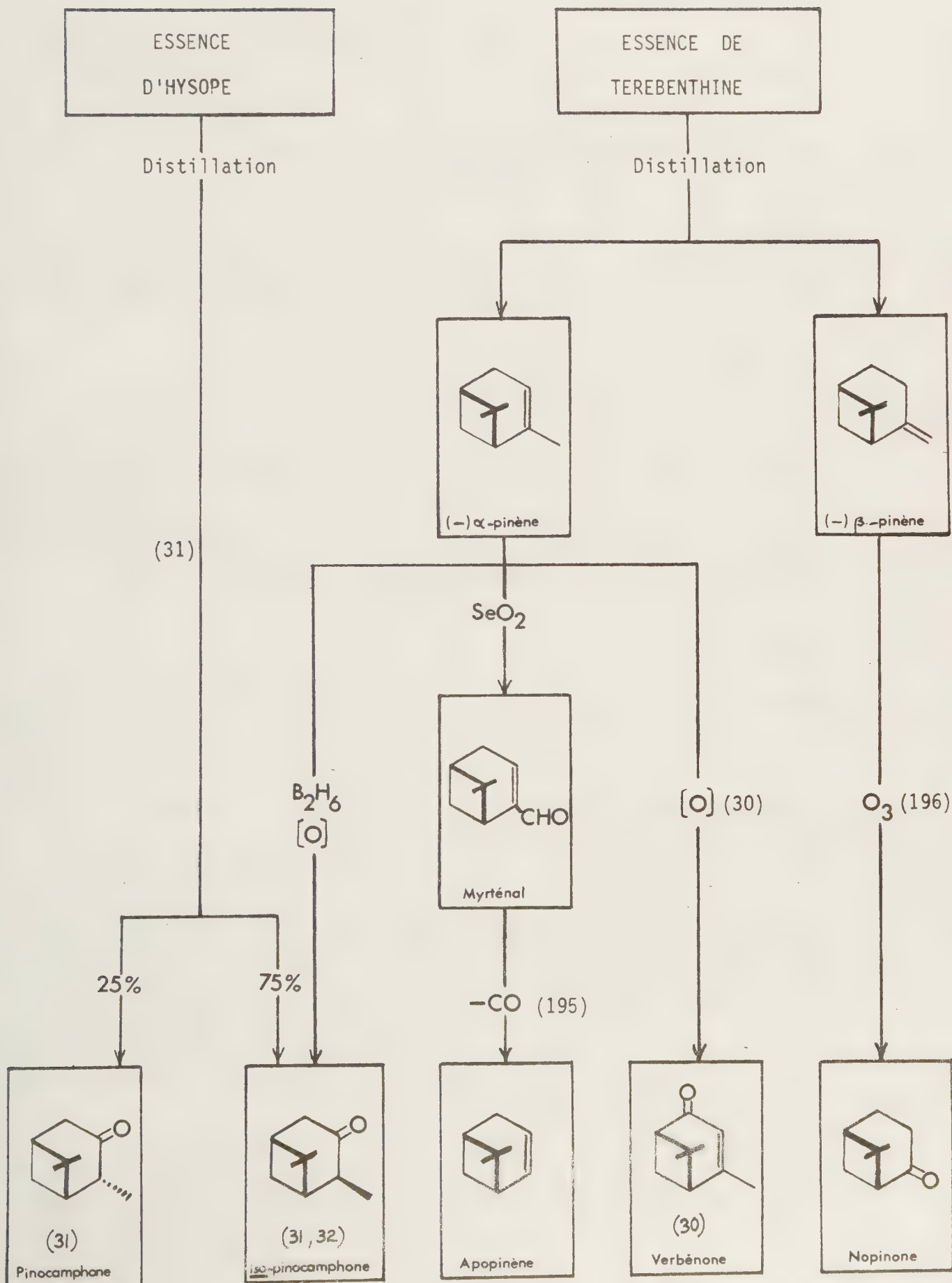
Les points de fusion ont été mesurés avec un microscope à platine chauffante REICHERT.

Les microanalyses ont été effectuées dans les laboratoires du C S U du Mans, et au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les chromatographies gaz-liquide, analytiques ou préparatives, ont été effectuées avec un appareil Varian-Aerograph 90 P (gaz vecteur : hélium), les conditions d'analyse sont indiquées pour chaque séparation.

Les colonnes en acier inoxydable ont été confectionnées par nos soins en vue de séparations données. Elles sont numérotées de 1 à 13 dans la partie expérimentale.

N°	Longueur	Ø (Inch)	Phase stationnaire	% en poids	Adsorbant
1	3 m	1/4	Silicone SE 30	5 %	Chromosorb W, AW, 60-80 mesh
2	4 m	1/4	Silicone SE 30	20 %	Chromosorb P, AW, 45-60 mesh
3	3 m	1/4	Carbowax 20 M	20 %	Chromosorb P, AW, DMCS, 45-60 mesh
4	4 m	1/4	S. A. I. B.	18 %	Chromosorb P, AW, 45 - 60 mesh
5	4 m	3/8	S. A. I. B.	20 %	Chromosorb W, AW, 30 - 60 mesh
6	3 m	1/4	Squalane	14 %	Chromosorb W, AW, 60 - 80 mesh
7	4 m	1/4	T. C. E. P.	20 %	Chromosorb P, AW, 45 - 60 mesh
8	3 m	1/4	Reoplex - 400	3,5 %	Chromosorb G, AW, 30 - 60 mesh
9	3,5 m	1/4	HI-EFF-3B (N. P. G. S.)	4 %	Chromosorb G, AW, 30 - 60 mesh
10	4 m	1/4	OV - 210	12 %	Chromosorb W, AW, 60 - 80 mesh
11	4 m	1/4	LAC 1 - R 296	17 %	Chromosorb W, AW, DMCS, 60-80 mesh
12	4 m	1/4	Silicone QF - 1	20 %	Chromosorb P, AW, 45 - 60 Mesh
13	3 m	1/4	Silicone GE - XF 1150 (cyano-éthyl 50 %)	20 %	Chromosorb P, AW, 45 - 60 Mesh



DICHLORURE DE PINOYLE 13



Dans un tricol, muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant, et contenant 30 g d'acide pinique (0,148 mole), () on ajoute, en agitant magnétiquement 23 cm³ de chlorure de thionyle (2,5 équivalents) fraîchement distillé. On laisse l'agitation une nuit à température ambiante, puis on chauffe au bain-marie pendant une heure. Après élimination de l'excès de SOCl₂ sous pression réduite, on distille 25,8 g (Rdt : 78 %) de dichlorure de pinoyl incolore, 13 ; Eb₂₀ : 146-148°.

Spectre I R : 1795 ($\nu_{C=O}$)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 1,08 et 1,38 (gem-diméthyle)

BIS-DIAZOCETONE 14



8 g de dichlorure de pinoyl (0,036 g), en solution dans 150 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une solution étherée d'environ 6,5 g de diazométhane, obtenu par décomposition alcaline de 24 g de nitrosométhylurée (Synthèses Organiques, Vol. II, p. 276). On agite pendant une nuit à température ambiante puis on élimine l'éther sous pression réduite. On isole ainsi 9,7 g de bis-diazocétone 14 pure, qui est une huile jaune, utilisable sans autre purification. (Rdt : 95 %).

Spectre I R : 2100, 1640, 1460 (large)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,87 et 1,22 (gem-diméthyle), deux singulets à 5,47 et 5,59 (deux protons -CO-CH-N₂)

BIS-HOMOPINATE DE METHYLE 15



1,37 g de benzoate d'argent très sec, dissous dans 14 cm³ de triéthylamine anhydre, sont additionnés lentement à une solution de 9,7 g bis-diazocétone 14 (0,045 mole), dans 137 cm³ de méthanol absolu et sous atmosphère d'azote (12). Au bout de 10 mn, on ajoute en deux fois 1,07 g de benzoate supplémentaires. Après 2 h 30 d'agitation, 90 % de l'azote est évolué et la réaction est terminée. On filtre et on neutralise jusqu'à pH 7 l'acide benzoïque formé. On sèche sur MgSO₄ et on évapore les solvants. La distillation du résidu huileux sous pression réduite conduit à 7,8 g de diester incolore 15. Eb_{0,03} : 95-98°. (Rdt : 72 %).

Spectre I R : 1735 ($\nu_{C=O}$)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,90 et 1,05 (gem-diméthyle), un singulet à 3,57 (6 protons CH₃-O-CO-)

Analyse	$C_{13}H_{22}O_4$	Calc. %	C 64,44	H 9,15
		Tr. %	64,3	9,1

ACIDE BIS-HOMOPINIQUE 16



Une solution étherée de 9,55 g de bis-diazocétone 14 est ajoutée sous azote à un mélange agité de 80 cm³ de dioxanne chaud, de 30 cm³ d'ammoniaque à 20 % et de 5,3 cm³ d'une solution de nitrate d'argent à 10 % (13). Quand le dégagement d'azote a cessé, l'amide brute est essorée et traitée par 50 cm³ d'une solution de potasse 3 N à reflux pendant 2 heures. Après acidification, extraction à l'éther et traitement habituel, on distille le diacide 16 jaune et visqueux.

ou encore :

18,3 g de bis-homopinate de méthyle 15 (0,075 mole) sont saponifiés avec 10 g de potasse dans 15 cm³ d'eau et 130 cm³ d'éthanol à reflux pendant trois heures. L'huile surnageante est alors reprise à l'éther et traitée de la manière habituelle. La distillation sous pression réduite fournit 13,3 g de diacide 16. Eb_{0,1} : 180-183°. (Rdt : 82 %).

Spectre I R : Nujol, 1720

Spectre de R M N : (CDCl₃), deux singulets à 0,91 et 1,07 (gem-diméthyle), un singulet à 6,68 (deux protons acides)

SYM-HOMOPINATE DE METHYLE 19



a) Acide sym-homopinique (17)

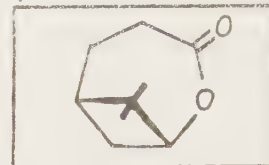
18,4 g (0,100 mole) d'acide pinonique sont placés dans un ballon de 250 cm³, muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, avec 6,4 g de soufre (0,2 atome-g) et 17,2 g de morpholine (0,200 mole). On agite 27 heures à 128°. Puis on ajoute 100 cm³ de soude à 20 %, et on porte le mélange à reflux pendant 16 heures supplémentaires. Après refroidissement, on extrait deux fois à l'éther pour enlever tout produit neutre. La solution aqueuse est acidifiée lentement à pH 2 avec l'acide sulfurique au demi (les vapeurs qui se dégagent sont piégées dans une solution de soude). Après refroidissement, l'acide brut est extrait à l'éther, et utilisé sans autre purification.

b) Estérification

Le produit brut obtenu précédemment est estérifié à reflux pendant trois heures, par 50 cm³ de méthanol contenant un cm³ d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement, on ramène à pH neutre, et on extrait à l'éther. Après traitement habituel, on distille 8,3 g de diester 19 incolore. (Rdt : 36 % par rapport à l'acide pinonique). Eb_{0,3} : 103-104°.

Spectre I R : 1740 ($\nu_{C=O}$)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,88 et 1,07 (gem-diméthyle),
un singulet à 3,57 (6 protons $\underline{CH_3-O-CO-}$)



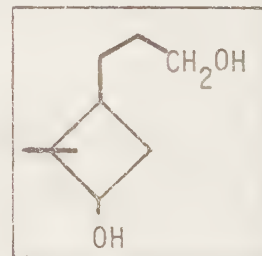
DIMETHYL-7,7 OXA-2 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-3 22

Un mélange de 10,62 g de nopinone (0,077 mole), de 15,55 g d'acide p-nitroperbenzoïque à 98 % (0,083 mole) dans 100 cm³ de chloroforme anhydre est agité magnétiquement à l'obscurité pendant 40 à 45 jours à température ambiante, jusqu'à obtention d'un test aux peroxydes négatif (AcOH-INa). Le précipité d'acide p-nitrobenzoïque est essoré et lavé au chloroforme. Le filtrat est lavé au bicarbonate de sodium à 5 % jusqu'à pH 8, puis à l'eau. Après séchage ($MgSO_4$), le solvant est éliminé et le résidu obtenu est distillé : la première fraction ($Eb_{0,1}$: 39-41°), pesant 3,4 g est constituée de la nopinone 21 inchangée ; la deuxième fraction est constituée de la lactone 22, $Eb_{0,1}$: 83-84°, soit 5,70 g (Rdt = 47 %) qui est purifiée par C P V (colonne 13, 200°, temps de rétention : 18 mn).

Spectre I R : 1720

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,82 et 1,27 (gem-diméthyle),
un triplet à 2,77 ($-\underline{CH_2}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-$), un triplet à 4,21 ($J=5Hz$)
($-\underline{CH}-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$)

<u>Analyse</u>	$C_9H_{14}O_2$	Calc. %	C	70,04	H	9,14
		Tr. %		69,9		9,2



(HYDROXY-3 DIMETHYL-2,2 CYCLOBUTYL)-3 PROPANOL-1 23

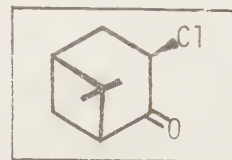
A une suspension de 0,58 g de $LiAlH_4$ dans 15 cm³ d'éther anhydre, on ajoute lentement sous agitation et sous azote, une solution de 2,14 g (0,014 mole) de lactone 22 dans 15 cm³ d'éther anhydre, en maintenant la température entre 10 et 15°. Puis on porte à reflux pendant une heure. On ajoute alors avec précaution 0,6 cm³ d'eau puis 0,6 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 15 % et enfin 1,8 cm³ d'eau. On essore le précipité et le filtrat étheré est évaporé sous vide. Le résidu est distillé sous pression réduite à l'aide d'un appareil à distillation "short-path" et on obtient 1,55 g d'une huile très épaisse jaune pâle, qui est le diol attendu 23, $Eb_{0,1}$: 150-165° Rdt : 65 %.

Spectre I R : bande très large à 3300 (ν_{O-H}), bande large de 1050 à 1150 (ν_{C-O}), disparition de la bande à 1720

Spectre de R M N : (CD_3COCD_3), deux singulets à 0,89 et 1,0 (gem-diméthyle),
un multiplet étalé de 3,50 à 4,0 (5 protons $\underline{H-O-C-}$ et $\underline{CH_2-CH_2-}$)

CIS-CHLORO-3 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTANONE-2 : (α -CHLORO-NOPINONE) 25

Purifiée par chromatographie sur alumine neutre (éluant : benzène-acétate d'éthyle 4/1). Cristaux blancs sublimables. F : 114° (pentane).



Spectre I R : 1730 ($\nu_{C=O}$), 780 et 740

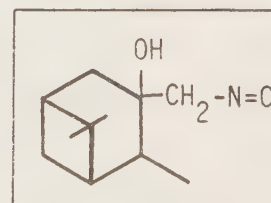
Spectre de R M N, 100 MHz : ($CDCl_3$), deux singulets à 0,84 et 1,35 (gem-diméthyle), un doublet de doublets centré à 4,65 (un proton $\begin{array}{c} -C-Cl \\ | \\ H \end{array}$)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%)

M^+ à 172-174 (4), 157 (1), 137 (24), 121 (18), 110 (26), 95 (60), 83 (100), 67 (35), 55 (44), 41 (48)

ISOCYANURE DE METHYLE : $CH_3 - N = C$

Le mode opératoire est décrit. (Org. Syntheses, 46, 75). A partir de 209 g de quinoléine, 29,5 g de N-méthylformamide et 143 g de chlorure de tosyle, on obtient après distillation 15,5 g (Rdt : 76 %) d'isocyanure de méthyle incolore, Eb₇₆₀ : 58-59°



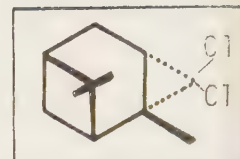
ADDITION DE L'ISOPINOCAMPHONE A L'ISOCYANURE DE METHYLE

A une solution, agitée et sous azote, de 1,76 g d'isocyanure de méthyle (50 mmoles) dans 50 cm³ de T H F anhydre, et maintenue à -60°, on ajoute goutte à goutte en 20 mn 22,2 cm³ d'une solution 2,25 M de n-butyl-lithium dans l'hexane, de façon que la température ne monte pas au-dessus de -60°. Puis, toujours à cette température, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,50 g d'isopinocampheol (43 mmoles) dans 20 cm³ de T H F anhydre. Dix minutes après la fin de l'addition, on ajoute à la solution devenue jaune pâle et limpide, une solution de 2,60 g d'acide acétique glacial dans 5 cm³ de T H F. Puis le mélange est versé dans l'eau glacée et extrait à l'éther. Après traitement habituel, on isole 6,70 g d'une huile jaune pâle très épaisse et indistillable (Eb_{0,04} > 80°) à cause du danger d'explosion (Rdt : 81 %), et qui correspond à l'isonitrile β -hydroxylé 37.

Spectre I R : 3440 (ν_{O-H}) et 2150 ($\nu_{N=C}$)

Spectre de R M N : (CCl_4), gem-diméthyle à 1,22, un doublet à 1,14 (J = 6 Hz, CH₃), un singulet à 3,20 ($-CH_2-N=C$), un singulet à 2,90 ($-O-H$)

DICHLORO-3,3 TRIMETHYL-2,7,7 TRICYCLO [4.1.1.0^{2,4}] OCTANE 41



A une suspension, agitée mécaniquement, de 29,4 g de méthylate de sodium fraîchement préparé dans 21,8 g de (-) α -pinène (0,160 mole) et 100 cm³ de pentane anhydre, on ajoute goutte à goutte en 4 heures, sous atmosphère d'azote, une solution de 100 g de trichloracétate d'éthyle (0,52 mole) dans 100 cm³ de pentane anhydre. Pendant toute l'opération, on maintient la température à -15°. L'agitation est poursuivie pendant 15 heures après la fin de l'addition, à cette température. Puis on verse le mélange réactionnel dans 300 cm³ d'eau et on sépare la phase organique. La phase aqueuse, acidifiée à pH 4 (HCl N) après extraction à l'éther, est extraite à nouveau à l'éther. Toutes les fractions étherées sont réunies, séchées (MgSO₄) puis débarrassées des solvants. Le résidu jaune foncé, qui cristallise, est soigneusement distillé sous pression réduite (bain d'huile à T = 120°). On obtient 33,9 g du dérivé gem-dichloré 41, Eb_{0,4} : 86-88° (rendement 97 % par rapport au pinène). Une croissance cristalline a fourni de longues aiguilles translucides, F : 61,5°, (Litt. (45), (46), (48) F : 64-67°).

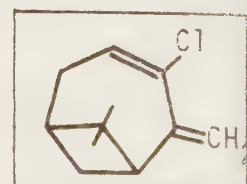
$$[\alpha]_D^{20} = -57^\circ \quad (C = 9, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : (Nujol) 3050 et 1020 (cyclopropane)

Spectre de R M N : (CCl₄), trois singulets de méthyles à 1,02 ; 1,33 et 1,38

THERMOLYSE DE 41 DANS LA MORPHOLINE : OBTENTION DE 42 et 46

Dans un ballon de 100 cm³, on place 18,2 g de dérivé gem-di-chloré 41 (0,083 mole) et 30 g de morpholine (0,35 mole). Le mélange est porté à reflux (128°), en agitant magnétiquement. Au bout de trois ou quatre heures, une réaction exothermique a lieu et un précipité abondant de chlorhydrate de morpholine apparaît. La température est maintenue à 100° pendant une nuit. Après refroidissement, on essore le précipité de chlorhydrate et on distille l'excès de morpholine sous pression réduite (15 mm Hg). Le résidu est fractionné soigneusement : on isole 4,3 g d'une première fraction, incolore, qui correspond au composé 46, Eb_{0,2} : 44° (Rdt : 28 %). La seconde fraction, 9,8 g, Eb_{0,2} : 118-120°, (Rdt : 49 %) correspond au dérivé morpholiné 42, huileux, qui cristallise par refroidissement.

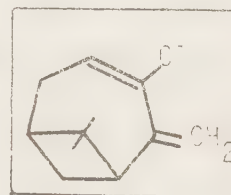


THERMOLYSE DE 41 DANS LA N-METHYLMORPHOLINE : OBTENTION DE 46

Dans un ballon de 250 cm³, on porte au reflux, avec agitation, 125 cm³ de N-méthylmorpholine anhydre, puis on ajoute par petites portions 35,7 g de dérivés gem-dichloré 41 (0,163 Mole). Un précipité abondant apparaît au bout de quelques minutes. On poursuit la réaction pendant une heure, puis, après refroidissement, on essore le précipité de chlorhydrate de N-méthylmorpholine. On lave le précipité au pentane. Le résidu est distillé et livre

23,2 g de l'halogénure diénique 46 (Rdt : 78 %). La C P V analytique (CARBOWAX 20 M) montre que 46 est souillé d'environ 5 % de l'isomère 43.

CHLORO-3 METHYLENE-2 DIMETHYL-7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 46



Spectre I R : 3020, 1620, 1590, 920 et 900

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,80 et 1,30 (gem-diméthyle), deux pics larges à 5,05 et 5,56 (deux protons éthyléniques géminés) et un triplet à 6,05 (H-4)

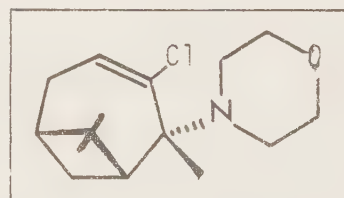
Spectre de masse : pics principaux, m/e (%)

M^+ à 182-184 (18), 167 (8), 139 (100), 103 (84), 91 (72), 77 (50), 41 (55)

CHLORO-3 MORPHOLINO-2 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 42

La recristallisation dans le mélange éther-hexane (2 : 1) fournit un échantillon analytique : cristaux blancs. F : 89°.

$[\alpha]_D^{20}$: - 30,4° (C = 5,4, chloroforme)



Spectre I R : (Nujol), 1638, 1120, 820 et 780

Spectre de R M N : (CDCl_3), trois singulets de méthyles à 0,95, 1,28 et 1,30 ; deux multiplets symétriques centrés à 2,68 et 3,63 (protons de la morpholine), un triplet à 5,97 (H-4)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%)

M^+ à 169-271 (35), 254 (18), 228 (54), 139 (66), 127 (53), 105 (50), 91 (63), 86 (75), 69 (86), 41 (100)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	Calc. %	C 67,53	H 9,06
		Tr. %	67,2	8,9

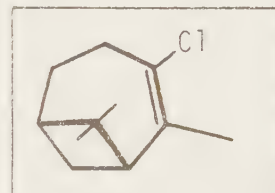
CHLORO-3 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-2 44

A une suspension, agitée mécaniquement à 5° (glace), de 8 g d'aluminohydruure de lithium (0,200 mole) et 200 cm^3 de N-éthylmorpholine, on ajoute goutte à goutte sous azote une solution de 51 g (0,233 mole) de dérivé

gem-dichloré 41 dans 120 cm³ de N-éthylmorpholine, en 10 minutes. La suspension est alors agitée pendant 15 heures à 115° (bain d'huile). On refroidit alors à 0° et on ajoute 200 cm³ d'éther anhydre, puis, successivement 8 cm³ d'eau, 8 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 15 %, et enfin 24 cm³ d'eau. Le précipité granuleux et noir est essoré, extrait à l'éther et de nouveau essoré. Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et débarrassées d'éther. La N-éthylmorpholine est récupérée par distillation sous pression réduite (15 mm Hg). Le résidu est alors soigneusement rectifié, et on obtient 33,5 g de l'halogénure vinylique 44 incolore, Eb_{0,4} : 65°, (Rdt : 78 %). La C P V analytique (colonne de Carbowax 20 M) montre que nous sommes en fait en présence de 87 % de 44 et de 13 % de 45.

Caractéristiques de l'échantillon analytique 44 :

$$[\alpha]_D^{20} = - 113^\circ \quad (C = 11,9, \text{cyclohexane})$$



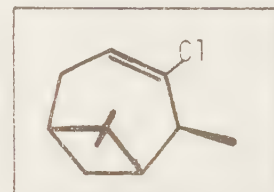
Spectre I R : 3040, 1640, 920 et 785

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,82 et 1,29 (gem-diméthyle), un multiplet à 1,78 (CH₃ - C = C)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%)

M⁺ à 184 et 186 (6), 169 (8), 139 (20), 105 (38), 91 (36), 69 (100), 41 (72)

CHLORO-3 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 45



Un échantillon de pureté analytique est obtenu par chromatographie gaz-liquide préparative (Carbowax 20 M, 165°) et présente :

$$[\alpha]_D^{20} = - 57^\circ \quad (C = 4, \text{cyclohexane})$$

Spectre I R : 3040, 1645, 925, 895 (forte) et 810

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 1,0 et 1,26 (gem-diméthyle), un doublet de méthyle à 1,24 (J = 7 Hz), un triplet complexe à 5,76 (H-4)

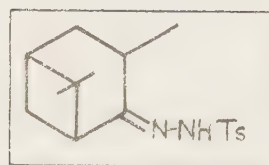
CHLORO-3 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTADIENE-2,4 43



Spectre I R : 3035 et 1618

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,81 et 1,29 (gem-diméthyle), un singulet à 1,96 (CH₃-C=C), un multiplet à 5,95 (deux protons H-4 et H-5)

TOSYLHYDRAZONE DE LA CIS-METHYLNOPINONE 33a



100,8 g de cis-méthylpinone 33 (0,663 mole) (57) et 123,2 g de tosylhydrazine pure (0,663 mole) sont placés ensemble dans un ballon d'un litre équipé d'une agitation mécanique et d'un réfrigérant. On ajoute juste assez de T H F anhydre pour solubiliser les réactants au reflux du solvant, puis 6 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On agite, au reflux, pendant 15 heures. Après avoir évaporé la moitié du T H F, on ajoute 200 cm³ de benzène anhydre et on évapore tous les solvants ; le résidu pâteux jaune pâle est dissous dans 200 cm³ de benzène anhydre bouillant, puis on évapore de nouveau à sec. Le résidu partiellement cristallisé, est recristallisé dans 700 cm³ de méthanol absolu, et livre 193 g de cristaux blancs de tosylhydrazone 33a pure. F : 143° (Rdt : 91 %).

Spectre de R M N : (CDCl₃), deux singulets à 0,38 et 1,46 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,06 (³J = 6,5 Hz, Me-10), un singulet à 2,42 (CH₃-Ar), deux doublets symétriques centrés à 7,30 et 7,90 (4 H aromatiques)

<u>Analyse</u>	Calc. %	C 63,71	H 7,54	N 8,74	S 10,00
	Tr. %	63,80	7,43	8,91	9,96

ORTHODENE 47

A une solution saturée de 55,0 g de tosylhydrazone 33a (0,172 mole) dans 200 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte sous azote, 220 cm³ d'une solution 2 M de méthyllithium dans l'éther. Dès que la réaction violente a démarré, on refroidit immédiatement à 0° et on termine l'addition de MeLi à cette température en 2 heures. Puis on hydrolyse avec 80 cm³ d'eau glacée, et on extrait au pentane. Après traitement habituel, la distillation du résidu fournit 16,8 g d'orthodène incolore, Eb₁₅ : 40° (Rdt : 72 % par rapport à 33a, 66 % par rapport à 33).

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = - 45^{\circ} \quad (C = 5 ; \text{cyclohexane})$$



Spectre I R : 1655 et 800

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,83 et 1,26 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,66 (CH₃-C=C), un multiplet centré à 5,8 (H-C=C)

DICHLORO-3,3 TRIMETHYL-4,7,7 TRICYCLO [4.1.1.0^{2,4}] OCTANE 43



Le mode opératoire est identique à celui qui a été utilisé pour l'obtention de 41 : le dichlorocarbène préparé in situ à partir de 72,5 g de trichloroacétate d'éthyle et 23,0 g de méthylate de sodium, réagit avec 18,0 g d'orthodène,

$$[\alpha]_D^{20} = -45^\circ \quad (C = 5, \text{ cyclohexane})$$

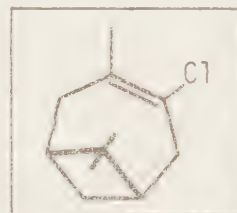
(0,132 mole). On distille 22,7 g du produit d'addition gem-dichloré 48, $Eb_{0,02} = 77^\circ$, Rdt = 79 %.

Par refroidissement, on obtient des cristaux blancs sublimables, F : 29 - 30°.

$$[\alpha]_D^{20} = -67^\circ \quad (C = 5, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 3055, 1055, deux bandes très intenses et fines à 817 et 788

Spectre de R M N : (CCl₄), trois singulets de méthyles à 1,02, 1,27 et 1,56



CHLORO-4 TRIMETHYL-3,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 49a

Même mode opératoire que pour l'obtention de 44 : 21 g (0,096 mole) de dérivé gem-dichloré 48 en solution dans 60 cm³ de N-éthylmorpholine sont ajoutés à une suspension de 3,30 g d'aluminiumhydruure de lithium dans 150 cm³ de N-éthylmorpholine à 115°. On agite à cette température pendant 3 heures et on traite de la manière habituelle.

Le produit brut est distillé et fournit 14,8 g d'un liquide incolore, $Eb_{0,03} = 56-57^\circ$. La C P V analytique (Carbowax 20 M) montre que nous sommes en présence d'un mélange contenant 73 % de l'halogénure vinylique 49a, qui est séparé par C P V préparative.

$$[\alpha]_D^{20} = -33^\circ \quad (C = 5,5, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 1660, 905 et 895

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,88 et 1,22 (gem-diméthyle), un multiplet à 1,78 (CH₃-C=C-)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%)
M⁺ 184 - 186 (15), 169 (10), 141 (11), 123 (44), 105 (27), 93 (100), 69 (29), 41 (56)

DICHLORO-3,3 DIMETHYL-7,7 TRICYCLO $[4.1.1.0^{2,4}]$ OCTANE 51



Le mode opératoire est identique à celui qui a été utilisé pour la préparation de 41 : le dichlorocarbène, préparé in situ à partir de 16 g de méthylate de sodium et 50 g de trichloracétate d'éthyle, réagit à -12° avec 9,8 g d'apopinène,

$$[\alpha]_D = -45^{\circ} \quad (C = 5, \text{ cyclohexane})$$

(0,080 Mole), en solution dans le pentane anhydre. Après extraction, il reste 9,5 g de produit brut. La distillation fournit 5,3 g du produit d'addition gem-dichloré 51, $Eb_{0,04} = 54^{\circ}$, Rdt = 35 %.

$$[\alpha]_D^{20} = -2^{\circ} \quad (C = 5,4, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 3040, deux bandes très fortes et fines à 800 et 785

Spectre de R M N : (CCl_4) , deux singulets à 1,05 et 1,32 (gem-diméthyle)

DIMETHYL-7,7 TRICYCLO $[4.1.1.0^{2,4}]$ OCTANE 52



10,5 g du dérivé dichlorocyclopropanique 51 (51 mmoles), en solution dans 60 cm³ d'éther anhydre, sont ajoutées goutte à goutte à une solution de 18,5 g de sodium (0,8 atome-g) dans 350 cm³ d'ammoniac liquide. Après 90 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte une solution saturée de NH_4Cl jusqu'à disparition de la couleur bleu-foncé. Après traitement habituel, on obtient 5,9 g d'un produit brut incolore. La distillation permet d'isoler 5,7 g d'hydrocarbure 52, $Eb_{15} = 54^{\circ}$, Rdt = 82 % par rapport à 51, 28 % par rapport à l'apopinène.

$$[\alpha]_D^{20} = -11^{\circ} \quad (C = 4, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 3080 et 1020

Spectre de R M N : (CCl_4) , un multiplet large de 0,4 à 0,95 (4 protons cyclopropaniques), deux singulets à 1,06 et 1,25 (gem-diméthyle)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%)
136 (1), 121 (8), 105 (6), 95 (33), 80 (100), 67 (55),
41 (66)

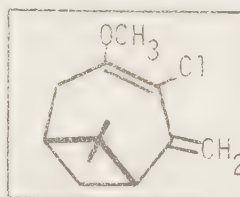
DICHLOROMETHYL-2 TRIMETHYL-2,6,6 BICYCLO $[3.1.1]$ HEPTENE-3 55

Même mode opératoire que pour la préparation de 41 : le dichlorocarbène préparé in situ à partir de 3,4 g de méthylate de sodium et 10,2 g

ADDITION DU DICHLOROCARBÈNE AUX ÉTHERS D'ÉNOLS 56 et 57

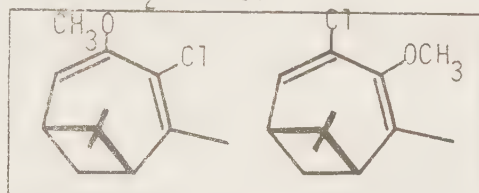
Même mode opératoire que pour l' α -pinène : 15,0 g du mélange d'éthers d'énols 56 et 57 (90 mmoles) en solution dans 70 cm³ de pentane sec, sont soumis à l'action du dichlorocarbène résultant de la décomposition de 56,2 g de trichloracétate d'éthyle par 18,1 g de méthylate de sodium à -15°. Après 4 heures d'agitation, on extrait de la manière habituelle. Par distillation fractionnée, on sépare 6,8 g d'une fraction incolore, Eb_{0,5} : 55°, constituée de pinocamphone 26b pure et des éthers d'énols 56 et 57 inchangés. Une deuxième fraction incolore pesant 8,5 g, Eb_{0,3} : 82-83°, est constituée des trois diènes 58, 59 et 60 inséparables par les techniques habituelles (Rdt : 44 %).

DIENE 58



Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,80 et 1,28 (gem-diméthyle), un singulet à 3,50 (CH₃-O-), deux doublets centrés à 4,90 et 5,50 (²J = 2 Hz, CH₂ = C<)

DIENES 59 et 60



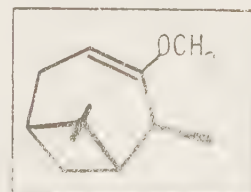
Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,78 et 1,28 (gem-diméthyle), un singulet à 1,84 (CH₃-C=C), un singulet à 3,65 (CH₃-O-), un doublet centré à 6,28 (³J = 9 Hz, H vinylique)

HYDROGENOLYSE DU MÉLANGE 58 + 59 + 60

8,0 g du mélange d'isomères 58 + 59 + 60 (35 mmoles), en solution dans 75 cm³ de diméthoxyéthane anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 5,2 g de sodium dans 150 cm³ d'ammoniac liquide. Après agitation pendant 90 minutes, on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à disparition du sodium, puis on extrait de la manière habituelle. Après évaporation des solvants, il reste 5,1 g d'un liquide jaune pâle. (Rdt : 81 %).

La C P V préparative (colonne 2, 160°) permet de séparer et d'isoler notamment l'éther d'énol 61 ainsi que l'alcool 62.

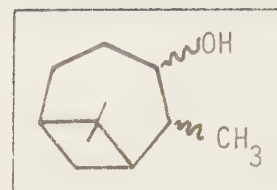
CIS-METHOXY-3 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTÈNE-3 61



Spectre I R : 3070, 1665, 820 et 790 (C=C), 1160 (C-O)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 1,0 et 1,25 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,11 (³J = 7 Hz, CH₃ - 11), un singulet à 3,45 (CH₂-O-), un triplet centré à 4,50 (³J = 4 Hz, H-4)

TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANOL-3 62



Spectre I R : 3350 et 1030 (C - O - H)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,90 et 1,20 (gem-diméthyle), un doublet centré à 0,98 ($J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3 - \text{CH}$), un singulet à 2,10 ($-\text{O}-\text{H}$), un multiplet large centré à 3,60 ($-\text{CHOH}$)

TRANS-BROMO-4 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 67

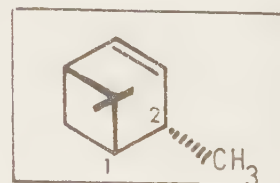


Une solution de 48,8 g d'apopinène (0,40 Mole) et 150 mg de peroxyde de benzoyle dans 500 cm^3 de CCl_4 anhydre est portée à reflux sous agitation. On ajoute alors en 3 ou 4 portions, 71,2 g de N-bromosuccinimide (0,40 mole) aussitôt que la réaction (exothermique) a démarré. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant une heure. Après refroidissement (0°), et élimination du succinimide par filtration, on chasse le tétrachlorure de carbone à 5° sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissout dans 100 cm^3 de pentane froid, puis filtré à nouveau. Le pentane est évaporé et la distillation du résidu livre 61,4 g de bromo-apopinène 67, incolore, Eb_{20} : $80-81^\circ$. (Rdt : 76 %).

Spectre I R : 3045, 1615, 745 (C = C)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,94 et 1,37 (gem-diméthyle), doublet de doublets à 4,92 ($J = 2,7 \text{ Hz}$, $-\text{CHBr}-$), un multiplet centré à 5,70 (H-2), un multiplet centré à 6,25 (H-3)

TRANS-TRIMETHYL-2,6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 53



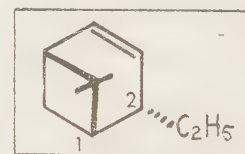
(trans- δ -pinène)

On prépare 0,170 mole d'iodure de méthylmagnésium (3 équivalents) à partir de 25,0 g d'iodure de méthyle (0,176 mole) et 4,28 g de magnésium, dans 180 cm^3 de T H F anhydre. La solution organométallique est refroidie à 0° (glace-sel) et on ajoute 11,5 g de bromo-apopinène 67 (57 mmoles) goutte à goutte en 10 minutes ; puis on ajoute rapidement 1,5 cm^3 d'une solution de tétrachlorocupate de lithium (68) dans le T H F et on agite le mélange pendant 3 heures à $0-5^\circ$. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec HCl 0,1 N et extrait à l'éther. Les extraits étherés sont séchés (MgSO_4), concentrés et distillés sous pression réduite : on obtient ainsi 6,6 g de trans- δ -pinène 53, Eb_{20} : $56-58^\circ$ (litt. (57)), Eb_{15} : 54°).

Spectre I R : 3030, 1625, 725, 712 (C = C)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,89 et 1,28 (gem-diméthyle), un doublet de méthyle centré à 0,98 ($J = 7 \text{ Hz}$), un multiplet centré à 5,40 (H-3), un multiplet centré à 6,10 (H-4)

TRANS-ETHYL-4 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 68



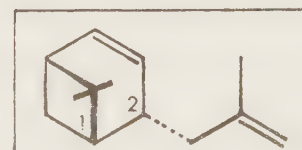
On prépare à température ambiante une solution de bromure d'éthylmagnésium à partir de 2,50 g de bromure d'éthyle (23 mmoles, 3 équivalents) et 550 mg de magnésium dans 60 cm^3 de T H F anhydre. Puis, à 0° (glace-sel), on ajoute successivement goutte à goutte une solution de 1,57g₃ de bromo-apopinène 67 (78 mmoles) dans 15 cm^3 de T H F sec suivie de 0,7 cm^3 d'une solution de tétrachlorocupate de lithium dans le T H F (68). La suspension est agitée à 0-5° pendant 3 heures. Après hydrolyse (HCl 0,1 N), extraction (éther) séchage (MgSO_4) on concentre sous pression réduite. La distillation "short-path" permet d'isoler 0,95 g de l'oléfine 68, Eb_{15} : 60-62°. (Rdt : 81 %).

Spectre I R : 3030, 1625, 725 et 712 (C = C)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,90 et 1,30 (gem-diméthyle), un triplet centré à 0,93 ($J = 7 \text{ Hz}$, Me - 11), un multiplet centré à 5,50 (H-2), un multiplet centré à 6,12 (H-3)

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}$	Calc. %	C 87,92	H 12,07
		Tr. %	87,8	12,0

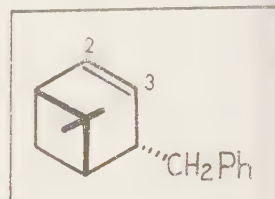
TRANS -(METHYL-2 PROPEN-2 YL)-4 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 69



Même mode opératoire que ci-dessus : à une solution de chlorure de méthallylmagnésium (5 mmoles) dans 40 ml de T H F sec et maintenue à 0°, on ajoute goutte à goutte successivement 1,0 g de bromo-apopinène (5 mmoles) en solution dans 5 cm^3 de T H F sec et 0,5 cm^3 d'une solution de Li_2CuCl_4 dans le T H F (68). On agite à 0-5° pendant 3 Heures puis à température ambiante pendant 2 heures. Après hydrolyse (HCl 0,1 N), extraction (éther), séchage (MgSO_4), on élimine le solvant et on obtient 0,90 g de produit brut constitué d'après l'analyse (C P V, colonne 1 et R M N) de 20 % de bis-méthallyle et 80 % d'oléfine 69 attendue et qui est séparée sous forme de liquide incolore.

Spectre I R : 3030, 1625, 735 et 715 (C = CH-) 3075, 1645 et 890 (vinyl)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,88 et 1,30 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,82 ($\text{CH}_3\text{-C=C}$), un multiplet centré à 4,82 ($\text{CH}_2\text{=C}$), un multiplet centré à 5,60 (H-2), un multiplet centré à 6,17 (H-3)



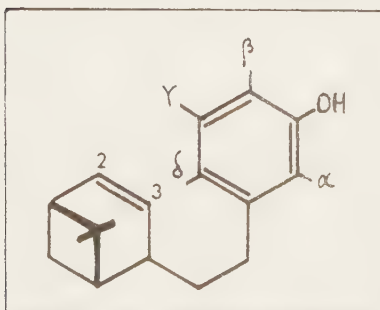
TRANS-BENZYL-4 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 70

Même mode opératoire que ci-dessus : à une solution de chlorure de benzylmagnésium préparée à partir de 1,90 g de chlorure de benzyle (15 mmoles) et 400 mg de magnésium, dans 50 cm^3 de T H F anhydre et maintenue à 0°, on ajoute successivement goutte à goutte : 1,0 g de bromo-apopinène 67 (5 mmoles) dissous dans 5 cm^3 de T H F et 0,5 cm^3 de solution de tétrachlorocupate de lithium dans le T H F (68). Le mélange réactionnel est agité à 0-5° pendant 3 heures, puis 15 heures à température ambiante. Après traitement habituel, il reste 1,73 g de produit brut, constitué d'après l'analyse, (CPV Colonne 1 et R M N), de 52 % de dimère benzylique et 48 % de l'oléfine 70 qui est isolée sous forme de liquide incolore. (Rdt : 86 % à partir de 67).

Spectre I R : 3030, 1600, 1580, 1480, 750 et 700 (aromatique), 1625 et 725 (C=C)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,88 et 1,30 (gem-diméthyle), un doublet centré à 2,65 ($\text{-CH}_2\text{-Ph}$), un multiplet centré à 5,50 (H-2), un multiplet à 6,10, un singulet à 7,10 (5 protons aromatiques)

TRANS-m-HYDROXYPHENETHYL-4 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 71



A une suspension de 460 mg de copeaux de magnésium dans 80 cm^3 de T H F anhydre, on ajoute en 3 heures une solution de 4,76 g de m-triméthylsilyloxyphényl-2 bromo-1 éthane (17,5 mmoles) préparé selon (185), dans 50 cm^3 de T H F sec.

La solution organométallique noire est agitée à température ambiante pendant une heure, puis refroidie à 0° (glace-sel). On ajoute alors successivement goutte à goutte une solution de 3,55 g de bromo-apopinène 67 (17,6 mmoles) dans 25 cm^3 de T H F en 10 minutes, puis 1 cm^3 de solution de tétrachlorocupate de lithium dans le T H F (68). Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 3 heures à 0°, puis une nuit à température ambiante. Le T H F est distillé sous pression réduite puis on ajoute goutte à goutte au mélange refroidi à 5°, 30 cm^3 d'une solution aqueuse d'éthanol à 70 %. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 15 minutes afin de débloquer la fonction hydroxyle. Après traitement habituel, on isole 4,35 g de produit brut ayant l'aspect d'une huile jaune. La distillation "short-path" livre 2,72 g de produit incolore, partiellement cristallisé (Rdt : 64 %), qui peut être utilisé tel quel sans autre purification.

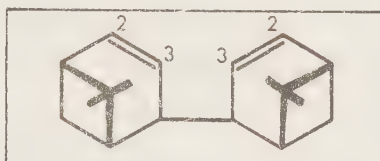
Le phénol 71 très pur peut être isolé par chromatographie sur couche mince préparative sur gel de silice MERCK HF 254 (éluant : benzène-acétone 5/1), et sublimé sous forme de cristaux blancs. F : 87-89°.

Spectre I R : (Nujol) 3350 (large, phénol), 3030, 1620, 725 et 710 (C=C), 3040, 1600, 1580, 1480, 900 et 775 (aromatique)

Spectre de R M N : (CDCl₃), deux singulets à 0,90 et 1,30 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 5,55 (H-2), un singulet à 5,70 (-O-H), un multiplet centré à 6,18 (H-3), un multiplet centré à 6,70 (3 protons H-β H-γ H-δ), un multiplet centré à 7,15 (H-α)

Spectre de masse : pics principaux : m/e : 242 (M⁺), M⁺-15, M⁺-43, M⁺-99, pic de base à m/e = 43

APOPINYL-APOPINENE 73



On prépare d'abord un excès de bromure de vinylmagnésium à partir de 3,50 g de magnésium en copeaux (0,144 atome-g), un cristal de chlorure mercurique et 15,5 g de bromure de vinyle (0,145 mole) dans 120 cm³ de T H F anhydre. Puis à 0°, on ajoute goutte à goutte une solution de 7,0 g de bromure d'apopinyle 67 (34,6 mmoles) dans 20 cm³ de T H F anhydre et 500 mg de chlorure ferrique anhydre (68). On agite pendant trois heures à 0° puis on hydrolyse et extrait de la manière habituelle.

Par distillation, on recueille 5,50 g (Rdt : 66 %) du dimère 73, qui cristallise immédiatement. Eb₁₅ : 150-154°.

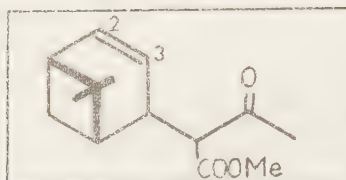
Après deux sublimations, le point de fusion reste constant. F : 91-92°.

Spectre I R : (Nujol) 735 et 715

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,90 et 1,31 (gem-diméthyle), un multiplet étalé de 5,40 à 5,80 (2 H éthyléniques), un multiplet étalé de 6,0 à 6,35 (2 H éthyléniques)

N.B : Un léger épaulement du singulet à 1,31 ppm montre que le produit est un mélange de deux isomères.

<u>Analyse</u>	C ₁₈ H ₂₆	Calc. %	C 89,18	H 10,82
		Tr. %	89,0	10,8

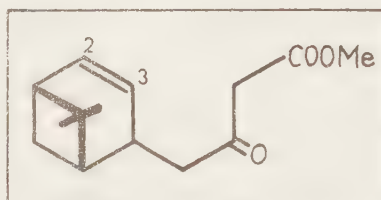
β -CETO-ESTER 74

870 mg d'acétylacétate de méthyle (7,5 mmoles) en solution dans 10 cm³ de benzène anhydre, sont ajoutées goutte à goutte à une suspension d'hydrure de sodium (0,450 g de dispersion à 50 % dans l'huile) dans 30 cm³ de benzène à 0°. Le mélange est agité à cette température pendant 15 minutes, puis on ajoute 1,34 g de bromo-apopinène 67 (6,6 mmoles). Le mélange réactionnel est agité à 60° pendant 14 heures. Après hydrolyse et traitement habituel, on isole 1,43 g du β -cétoester 74 pratiquement pur (d'après l'analyse C P V, Colonne 4) sous la forme d'une huile épaisse jaune-pâle. (Rdt : 92 %).

Caractéristiques de 74 non énolesé :

Spectre I R : 3030, 1625, 730 et 712 (C=C), 1750 et 1715 (C=O)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,95 et 1,30 (gem-diméthyle), un singulet à 2,17 (CH₃-CO-), un singulet à 3,65 (CH₃-O-), un multiplet centré à 5,40 (H-2), un multiplet centré à 6,20 (H-3)

 β -CETO-ESTER 75

Une solution de 8,20 g d'acétylacétate de méthyle (51 mmoles) dans 25 cm³ de T H F anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension agitée d'hydrure de sodium (3,82 g de dispersion à 50 % dans l'huile) dans 50 cm³ de T H F anhydre, maintenue à 0° (glace-sel). L'agitation est maintenue pendant 15 minutes à cette température, puis on ajoute goutte à goutte 36 cm³ d'une solution de n-butyllithium à 20 % dans l'hexane, à 0° en 10 minutes (71). A la solution orange obtenue, maintenue agitée à 0°, on ajoute goutte à goutte une solution de 15,32 g (76 mmoles) de bromo-apopinène 67 dans 35 cm³ de T H F sec. Le mélange réactionnel est agité à 0° pendant 2 heures, puis à température ambiante pendant une heure. Puis, on ajoute successivement 14 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, 35 cm³ d'eau et 100 cm³ d'éther.

La phase organique est lavée et traitée de la manière habituelle. La distillation livre 11,0 g du β -cétoester 75, Eb_{0,3} : 118°, sous la forme d'une huile jaune pâle. (Rdt : 63 %).

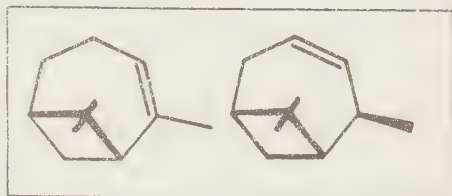
Caractéristiques du composé 75 non énolesé :

Spectre I R : 3030, 1630, 730 et 710 (C=C), 1750 et 1720 (C=O)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,96 et 1,31 (gem-diméthyle), un singulet à 3,32 (-CO-CH₂-COOCH₃), un singulet à 3,70 (O-CH₃), un multiplet centré à 5,40 (H-2), un multiplet centré à 6,15 (H-3)

HYDROGENOLYSE DU MELANGE 44 + 45 : OBTENTION DE 78 ET 79

Dans un réacteur, on prépare à -50° une solution de 23 g de sodium (1 atome-g, # 6 équivalents) dans 400 cm^3 d'ammoniac fraîchement distillé sur sodium. A la solution agitée mécaniquement, on ajoute goutte à goutte une solution de 30,0 g (0,163 mole) du mélange des deux halogénures vinyliques 44 et 45 dans 200 cm^3 d'éther anhydre, puis on agite pendant 2 heures à la température d'ébullition de l'ammoniac ($\sim -33^{\circ}$). On ajoute goutte à goutte une solution saturée de NH_4Cl jusqu'à totale disparition du sodium. La phase étherée est séparée et lavée successivement à l'eau (3 fois 50 cm^3), à HCl 10 % puis avec une solution de NaHCO_3 à 5 % et enfin, à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage (MgSO_4) et élimination du solvant, il reste un liquide incolore et mobile que l'on distille : on obtient 20,7 g du mélange des deux oléfines 78 et 79 incolores, $\text{Eb}_{20} : 72^{\circ}$ (Rdt : 85 %) inséparables par les techniques habituelles d'analyse.



C P V a) Colonne 6 : température 145° , débit d'hélium $55 \text{ cm}^3/\text{mn}$
78 et 79 ont même temps de rétention soit 44 mn.

b) Idem avec la colonne 7

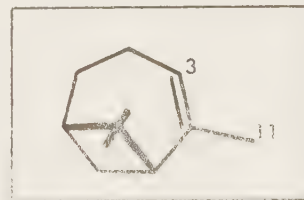
c) Colonne 8 : température 105° , débit d'hélium $40 \text{ cm}^3/\text{mn}$
78 et 79 ont des temps de rétention légèrement différents (respectivement 21 et 22 mn) mais insuffisants pour une séparation à l'échelle préparative. Les proportions estimées d'après cette analyse et d'après l'intégration en R.M.N. sont de 90 % en 78 et 10 % en 79

HYDROGENOLYSE DE L'HALOGENURE DIENIQUE 46

Même mode opératoire que ci-dessus. Une solution de 18,2 g de l'halogénure 46 (0,100 mole) dans 100 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution de 13,5 g de sodium dans 300 cm^3 d'ammoniac liquide. Après traitement habituel, il reste après distillation 12,3 g (Rdt : 82 %) du mélange des trois oléfines 78, 79 et 80.

Les oléfines 79 et 80, moins réactives que 78 (voir partie théorique) peuvent être séparées par voie chimique ; 79 peut à son tour être séparée de 80 par C P V préparative (Colonne 11, 95°).

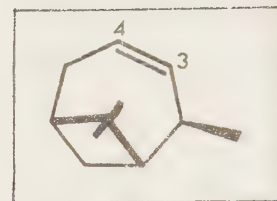
TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-2 78



Spectre I R : 1655 et 800

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 1,28 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,60 (méthyle-11), un multiplet centré à 5,32 (H-3)

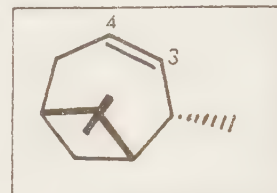
CIS-TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 79



Spectre I R : 1660 (très faible), 738 et 695 (forte)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,96 et 1,23 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,06 ($J = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-11}$), un multiplet fin centré à 5,38 (2 protons vinyliques H-3 et H-4)

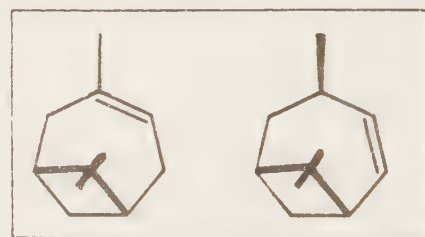
TRANS-TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 80



Spectre I R : 1655 (très faible), 740 et 700 (forte)

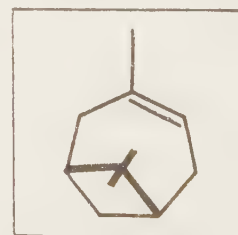
Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,86 et 1,21 (gem-diméthyle), un doublet centré à 0,93 ($J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-11}$), un multiplet fin centré à 5,31 (2 protons vinyliques H-3 et H-4)

TRIMETHYL-3,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 81 et TRIMETHYL-4,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-2 82



14,3 g du mélange des deux chloro-oléfines 49a et 49b (0,077 mole), en solution dans 65 cm^3 de glyme anhydre sont ajoutés à une solution de 11 g de sodium (0,48 atome-g) dans 180 cm^3 d'ammoniac liquide. Après deux heures d'agitation, on ajoute une solution saturée de NH_4Cl jusqu'à disparition de la couleur bleue, puis on extrait de la manière habituelle. (Voir l'obtention de 78 et 79 ci-dessus). Par distillation, on obtient 9,0 g du mélange des deux oléfines 81 et 82. $E_b_{15} : 58^\circ$. (Rdt : 78 %).

TRIMETHYL-3,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 81



(homo-orthodène)

503 mg du mélange des deux oléfines 81 et 82 (3,35 mmoles), en solution dans 30 cm^3 de méthanol absolu contenant en suspension 50 mg de palladium à 5 % sur charbon de bois, sont soumis à l'hydrogénation catalytique (1 atm., température ambiante, 6 heures). Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, il reste 500 mg de produit brut, homogène en C.C.M., correspondant à l'oléfine 81 pure, non hydrogénée. (Rdt : 100 %).

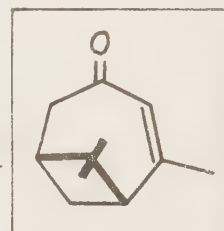
$$[\alpha]_D^{22} = + 3,6^\circ \quad (C = 26,4, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 1655 ($\nu_{C=C}$) très faible ; 860 (ν_{C-H})

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,83 et 1,21 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,70 ($\underline{CH_3}-C=C$), un multiplet centré à 2,1 (4 protons allyliques), un multiplet large centré à 5,25 (proton vinylique)

Spectre de masse : pics principaux : m/e (%) : M^+ 150 (20), 135 (15), 95 (85), 79 (100), 41 (95)

TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-2 ONE-4 (homoverbénone) 65



A 45,7 g (0,305 mole) du mélange des deux oléfines 78 et 79 et 1,25 g d'iodure cuivreux, on ajoute goutte à goutte 58 g d'hydropéroxyde de tertio-butyle (à 79 % dans le t-butanol), de façon que la température reste comprise entre 65° et 70°. On agite le mélange à 80° pendant 6 à 8 jours, jusqu'à apparition d'un test aux peroxydes négatif (disparition de la bande -O-O- en I.R.). On dilue le mélange avec 400 cm³ d'éther et on lave avec plusieurs portions de 30 cm³ d'HCl N pour éliminer les sels de cuivre. Après traitement habituel, il reste une huile brune et mobile que l'on distille : on recueille la fraction passant entre 45 et 65° (0,3 mm Hg) soit 32,5 g, constituée d'homoverbénone 65, d'homoverbénol 83, de l'alcool tertiaire 84 et aussi d'hydrocarbures de départ.

Le mélange est mis en solution dans 150 cm³ d'éther et soumis à l'oxydation chromique (10 g de Na₂Cr₂O₇ et 7,5 cm³ H₂SO₄ dilués avec 42 cm³ H₂O) pendant 6 heures à 5°. Après extraction et traitement habituel, on isole 27,0 g d'un liquide jaune pâle, constitué d'homoverbénone 65 pure à plus de 80 % (CPV, colonne 4, 200°). Ce produit est purifié par chromatographie sur 250 g d'alumine neutre. Une première élution avec 800 cm³ d'hexane permet d'éliminer 5,72 g du mélange des hydrocarbures 78 et 79 n'ayant pas réagi, accompagnés d'hydrocarbures de réarrangement non identifiés. Une deuxième élution avec 600 cm³ d'acétate d'éthyle conduit à 18,65 g d'une huile jaune pâle que l'on distille soigneusement pour obtenir finalement 16,57 g d'homoverbénone 65 pure à plus de 98 % (CPV, colonne 4, 200°). Eb_{0,15} : 62°. (Rdt : 32 %, 20 % par rapport à l' α -pinène).

CPV analytique : Colonne 4, 200°, débit He : 45 cm³/mn ; 65 a un temps de rétention de 47 mn.

C.C.M. : Gel de silice, éluant : benzène-acétate d'éthyle, 93/7, Rf : 0,42

Un échantillon analytique présente :

$$[\alpha]_D^{20} = - 33^\circ \quad (C = 3,4, \text{ cyclohexane})$$

Spectre U V : a) transition $\pi \rightarrow \pi^*$

$\lambda_{\max} = 253 \text{ nm}$, $\epsilon = 10300$ (éthanol)

$\lambda_{\max} = 243 \text{ nm}$, $\epsilon = 11200$ (cyclohexane)

b) transition $n \rightarrow \pi^*$ (spectrophotomètre CARY 15)

$\lambda_{\max} = 317,5$ (inflexion), $\epsilon = 75$ (éthanol)

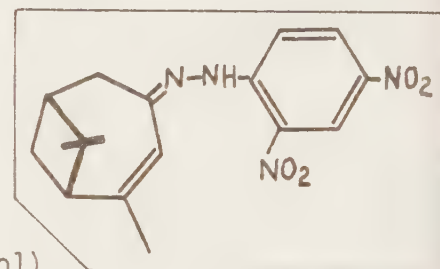
$\lambda_{\max} = 337$, $\epsilon = 50$ (cyclohexane)

Spectre I R : bandes très fortes à 1650 (C=O) et 1628 (C=C)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,93 et 1,40 (gem-diméthyle), un méthyle doublet centré à 1,93 ($J = 1,7 \text{ Hz}$), un doublet centré à 2,55 ($J = 3,5 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), un multiplet centré à 5,86 (H-3)

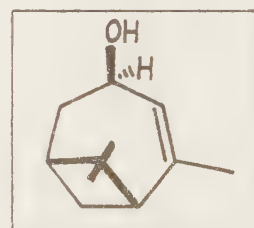
Dinitro-2,4 phénylhydrazone

F : 208° (tube scellé, éthanol)



Spectre U V : $\lambda_{\max} = 375 \text{ nm}$, $\epsilon = 27800$ (éthanol)

Spectre de R M N : (CCl_4 70 %, C_6D_6 30 %), deux singulets à 0,80 et 1,30 (gem-diméthyle), un méthyle doublet centré à 1,90 ($J = 1,7 \text{ Hz}$)



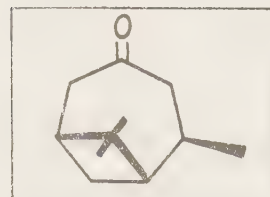
CIS-TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-2 OL-4 83

1,2 g d'homoverbénone 65 (7,3 mmoles) en solution dans 25 cm³ d'éther anhydre sont traités par 100 mg de LiAlH_4 en suspension dans 15 cm³ d'éther anhydre. Après traitement habituel, on distille 0,95 g d'homoverbénol 83. Eb_{0,15} : 61-62° (Rdt : 79 %) sous la forme d'une huile épaisse et incolore ne cristallisant pas.

Spectre I R : 3320 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1035-1020 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1655 ($\nu_{\text{C=C}}$), 810-800 ($\nu_{\text{C-H}}$)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,90 et 1,27 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,67 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$), une bande large centrée à 3,05 ($-\text{O-H}$), une bande large non résolue centrée à 4,70 ($-\text{CH-OH}$), un multiplet centré à 5,42 (proton éthylénique)

CIS-TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-4 85



2,30 g (14 mmoles) d'homoverbénone 65, en solution dans 30 cm³ d'éthanol absolu sont hydrogénés à température ambiante, en présence de 80 mg de charbon palladié à 5 % (pression d'He : 2 bars). Après deux heures d'agitation, on filtre le catalyseur et on élimine le solvant. La distillation du résidu sous pression réduite fournit 2,1 g de cétone 85. Eb_{0,2} : 47°. (Rdt : 90 %).

C P V analytique : Colonne 11, température 170°, débit d'hélium : 60 cm³/mn, temps de rétention du pic unique : 52 mn

$[\alpha]_D^{25}$: + 5° (C = 4,2, cyclohexane)

Spectre U V : $\lambda_{\max}$ = 282 nm, ϵ = 28 (éthanol)

Spectre I R : 1700

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 1,17 et 1,33 (gem-diméthyle), un méthyle doublet centré à 1,09 (J = 6,5 Hz)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : M⁺ 166 (10), 97 (40), 83 (67), 69 (73), 55 (67), 41 (100)

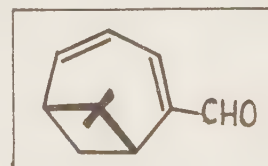
Dinitro-2,4 phénylhydrazone

F : 161° (EtOH)

Semi-carbazone : F : 234-235° (EtOH) (tube scellé)

<u>Analyse</u>	Calc. %	C 64,54	H 9,48	N 18,81
	Tr. %	64,47	9,76	19,0

FORMYL-2 DIMETHYL-7,7 BICYCLO [4.1.1] HEPTADIENE-2,4 86



10,8 g du mélange des deux oléfines 78 et 79 (0,072 mole) en solution dans 70 cm³ d'éthanol anhydre sont portés à reflux avec agitation magnétique et on ajoute goutte à goutte une solution de 9,50 g d'anhydride sélénique dans 80 cm³ d'éthanol absolu. Le mélange est agité à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, on filtre le sélénium et on évapore le solvant. Il reste 12,5 g d'une huile brune, qui livre, après distillation sous pression réduite, 6,60 g d'un liquide jaune constitué du mélange ci-dessous. Eb_{0,3} : 40-75°. Par chromatographie en phase vapeur préparative (colonne 8. 135°), on isole les deux aldéhydes insaturés 86 et 87.

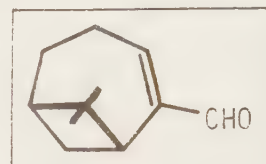
Spectre U V : $\lambda_{\max}$ = 321 nm, ϵ = 7500 (éthanol)

$\lambda_{\max}$ = 314 nm, ϵ = 5500 (n-hexane)

Spectre I R : 2720 (ν_{C-H} aldéhyde), 1672 ($\nu_{C=O}$, forte), 1630 ($\nu_{C=C}$, faible)
1575 ($\nu_{C=C}$, très forte), 1165 (ν_{C-O} , très forte), 730
(γ_{C-H} , très forte)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,67 et 1,38 (gem-diméthyle),
un multiplet de 6 à 6,75 (3 protons éthyléniques), un
singulet à 9,37 ($-CHO$)

FORMYL-2 DIMETHYL-7,7 BICYCLO [4.1.1] HEPTENE-2 87



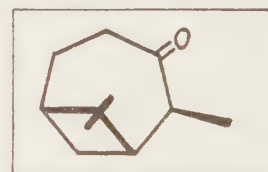
Séparé par chromatographie en phase vapeur préparative (colonne 8
135°).

Spectre U V : $\lambda_{max} = 235$ nm, $\epsilon = 8600$ (éthanol)

Spectre I R : 2715 (ν_{C-H} aldéhyde), 1685 ($\nu_{C=O}$), 1640 ($\nu_{C=C}$)

Spectre de R M N : (CCl_4), un multiplet centré à 6,72 (H vinylique) et
un singulet à 9,35 ($-CHO$)

TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-3 63



9,35 g (62,3 mmoles) du mélange des deux oléfines 78 et 79, en
solution dans 100 cm³ de T H F anhydre à 0°, sont traités par un courant
de diborane résultant de la réaction de 14 g d'éthérate de trifluorure de
bore sur 2,50 g de borohydrure de sodium dans le T H F à reflux. On maintient
l'agitation à température ambiante pendant 15 heures, puis la température
du milieu réactionnel est ramenée à 0° (glace-sel), et on procède à l'oxy-
dation du borane par addition d'une solution de 13,7 g de bichromate de
sodium dans 10 cm³ d'acide sulfurique à 96 % dilué dans 65 cm³ d'eau, goutte
à goutte de façon que la température ne dépasse jamais 5°. Après 3 heures
d'agitation à 5°, on extrait à l'éther et on lave les phases organiques au
bicarbonate puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage ($MgSO_4$) et élimi-
nation des solvants, le résidu incolore obtenu est distillé sous pression
réduite et livre 7,85 g de cyclanone 63 incolore, $E_{b,0,3} : 57^\circ$. (Rdt : 76 %).

CPV analytique : colonnes 4 et 12, température 205°, débit d'hélium
40 cm³/mn. Pour 63 : $t_R = 23$ mn (colonne 4).

$[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ (C = 3,6, cyclohexane)

Spectre I R : 1702

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,72 et 1,29 (gem-diméthyle),
un doublet centré à 1,05 ($J = 7$ Hz, méthyle-11)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : M^+ : 166 (11), 111 (29), 83 (93), 69 (82), 55 (100), 41 (82)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone

F : 192-194° (éthanol, tube scellé)

<u>Analyse</u>	Calc. %	C	58,94	H	6,40	N	16,17
	Tr. %		58,51		6,14		16,16

HYDROBORATION-OXYDATION DU MELANGE 81 + 82

Dans un tricol de 500 cm³, équipé d'un thermomètre plongeant, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on place 5,0 g du mélange des deux oléfines 81 et 82 (33,3 mmoles) et 465 mg de borohydrure de sodium et 80 cm³ de THF anhydre. (La CPV analytique indique la composition : 92,0 % de 81 et 8,0 % de 82). Le mélange est refroidi à -10° avec agitation magnétique et sous azote. On ajoute goutte à goutte en 4 heures une solution de 2,40 g d'éthérate de trifluorure de bore (fraîchement distillé) dans 40 cm³ de THF anhydre. Puis, le mélange est agité pendant 15 heures à température ambiante. On ajoute 4,1 cm³ puis on refroidit à nouveau à -10° et on ajoute successivement 4,1 cm³ d'une solution de soude 3N et goutte à goutte, 4,1 cm³ de peroxyde d'hydrogène (à 130 volumes, dilués dans autant d'eau). On abandonne le mélange à température ambiante, avec agitation, pendant une dizaine d'heures. La majorité du THF est éliminée sous pression réduite et on extrait à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées avec une solution de sulfate ferreux pour éliminer toute trace de peroxydes, puis traitées de la manière habituelle. On isole 5,50 g d'une huile incolore constituée des alcools bruts ne présentant toutefois qu'un pic unique en CPV analytique (colonne 9, 180°), et qui est utilisé sans autre purification.

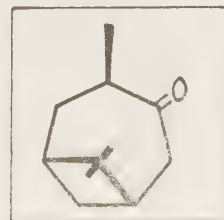
Le produit brut ainsi obtenu, en solution dans 35 cm³ de benzène est refroidi à 5° et on ajoute, en deux heures, et en agitant fortement, une solution de 7,95 g de bichromate de sodium dihydraté, 33 cm³ d'eau, 10,8 cm³ d'acide sulfurique concentré et 3,5 cm³ d'acide acétique glacial (193), de façon que la température soit constamment maintenue au-dessous de 10°. Après extraction à l'éther et traitement habituel, on isole après distillation 4,50 g de liquide incolore, Eb_{0,4} : 50-51°. (Rdt : 81 %).

Par chromatographie préparative (colonne 9, 170°), on isole les deux cétones isomères 88 et 89 (rapport 91 : 9).

TRIMETHYL-4,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-3 88

Temps de rétention : 23 mn

$$[\alpha]_D^{22} = -13^\circ \quad (C = 4,1 ; \text{cyclohexane})$$



Spectre U V : $\lambda_{\max}$ = 278 nm, ϵ = 77 (hexane)

$\lambda_{\max}$ = 279 nm, ϵ = 27 (éthanol)

Spectre I R : 1696 ($\nu_{C=O}$)

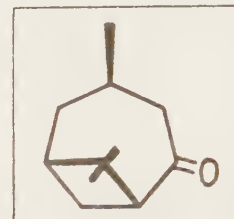
Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,70 et 1,27 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,05 ($^3J = 6,5$ Hz, méthyle-11)

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : M^+ : 166 (10), 151 (0), 125 (15), 97 (50), 69 (100), 55 (40), 41 (81)

TRIMETHYL-4,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-2 89

Temps de rétention : 33 mn

$[\alpha]_D^{22} = +125^\circ$ (C = 1,6, cyclohexane)



Spectre U V : $\lambda_{max} = 280$ nm, $\epsilon = 68$ (hexane)

$\lambda_{max} = 291$ nm, $\epsilon = 32$ (éthanol)

Spectre I R : 1682 ($\nu_{C=O}$)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 1,0 et 1,35 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,02 ($^3J = 6$ Hz, méthyle-11)

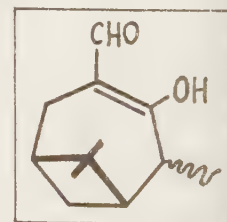
Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : M^+ : 166 (7), 151 (7), 124 (15), 96 (90), 83 (100), 69 (55), 55 (65), 41 (100)

Semi-carbazone : F : 183° , tube scellé (méthanol)

HYDROXY-3 FORMYL-4 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTENE-3 91

A une suspension, agitée magnétiquement, de 2,60 g d'hydrure de sodium (en dispersion à 50 % dans l'huile) dans 25 cm³ de benzène anhydre, on ajoute goutte à goutte à 5° , 8,7 cm³ de formiate d'éthyle et on agite pendant 15 minutes. Toujours à 5° , on ajoute une solution de 3,90 g de cyclanone 63 (23,5 mmoles) dans 40 cm³ de benzène sec, et on agite le mélange à température ambiante pendant 15 heures. On hydrolyse avec 30 cm³ d'eau et on sépare la phase aqueuse. La phase benzénique est extraite avec une solution de soude à 15 %. Les phases aqueuses (fortement basiques) sont réunies et acidifiées à pH 5 (HCl 2 N). Après extraction à l'éther, séchage ($MgSO_4$) et élimination du solvant, il reste 3,26 g d'une huile jaune vif. La distillation sous pression réduite fournit 2,94 g d'un liquide jaune.

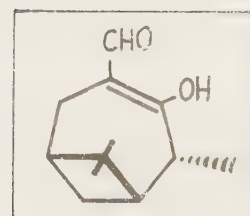
$Eb_{0,2}$: $72-74^\circ$, constitué du mélange des aldéhydes insaturés 91 cis et trans (Rdt : 64 %) qui sont séparés par CPV préparative (colonne 5, 210° , débit : 60 cm³/mn).



Composé 91 trans

Temps de rétention : 29 mn

$$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ \quad (C = 6,8 ; \text{cyclohexane})$$



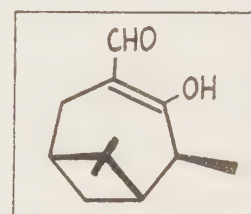
Spectre U V : λ_{max} : 314 nm, $\epsilon = 7400$ (éthanol)

Spectre I R : 1630, 1585, 900 et 790

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,88 et 1,25 (gem-diméthyle), un méthyle doublet centré à 1,20 ($^3J = 7 \text{ Hz}$), un singulet à 9,15 (proton aldéhydique), un singulet large à 15,3 (proton énolique)

Composé 91 cis

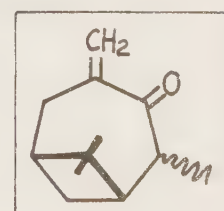
Temps de rétention : 34 mn



Spectre U V : λ_{max} : 315 nm, $\epsilon = 5700$ (éthanol)

Spectre I R : 1630, 1585, 900 et 790

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,98 et 1,28 (gem-diméthyle), un méthyle doublet centré à 1,30 ($^3J = 7 \text{ Hz}$), un singulet à 9,20 (proton aldéhydique), un singulet à 15,3 (proton énolique)



METHYLENE-4 TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-3 92

A 2,79 g du mélange des deux β -hydroxy-aldéhydes 91 (cis et trans) (14,5 mmoles) dissous dans 50 cm^3 d'éther, on ajoute 9,75 g de carbonate de potassium et 10 cm^3 d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 30 %. On agite à température ambiante pendant 40 mn, puis on ajoute le minimum d'eau pour dissoudre le carbonate. La phase étherée est séparée et lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Après traitement habituel, on distille 760 mg de liquide jaune, $E_{\text{b},5}$: 66° . (Rdt 30 %). Le résidu est constitué du produit de départ inchangé.

Les deux épimères 92 (cis et trans) ne peuvent être séparés par chromatographie.

Spectre U V : λ_{max} : 224 nm, $\epsilon = 1530$; λ_{max} : 307 nm, $\epsilon = 160$ (éthanol)

Spectre I R : 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1620 ($\text{C}=\text{C}$) et 940

TETRAMETHYL-2,4,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANONE-3 93 et 94

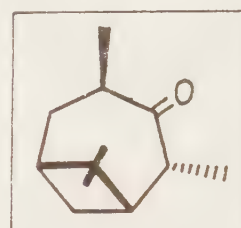
108 mg du mélange des deux cétones α,β -insaturées 92 (cis et trans) en solution dans 10 ml de méthanol absolu, sont hydrogénés à température ambiante en présence de 30 mg de charbon palladié à 5 %. Après filtration et élimination du solvant, il reste 105 mg de produit incolore. (Rdt : 96 %).

CPV analytique : Colonne 3, température de colonne : 165°, débit d'hélium 100 ml/mn

94 ($\sim 50\%$) a un temps de rétention de 19 mn

93 ($\sim 50\%$) a un temps de rétention de 21 mn

Cétone cis-trans diméthylée : 94

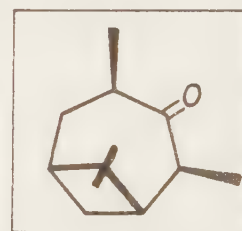


Spectre U V : $\lambda_{\max}$: 297 nm, $\epsilon = 96$ (éthanol)

Spectre I R : 1700

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,69 et 1,27 (gem-diméthyle), deux méthyles doublets confondus, centrés à 1,04 ($^3J = 7$ Hz et 6,5 Hz) (Voir partie théorique)

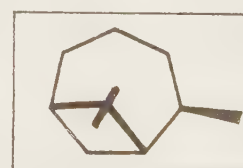
Cétone cis-cis diméthylée : 93



Spectre U V : $\lambda_{\max}$: 290 nm, $\epsilon = 80$ (éthanol)

Spectre I R : 1700

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,62 et 1,09 (gem-diméthyle), deux méthyles doublets centrés à 1,06 ($^3J = 6,5$ Hz) et 1,08 ($^3J = 6,5$ Hz) (Voir partie théorique)



TRIMETHYL-2,7,7 BICYCLO [4.1.1] OCTANE 104

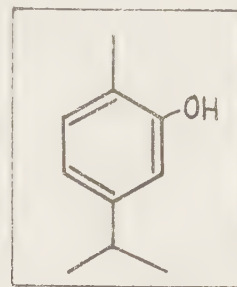
Le mélange des deux oléfines 78 et 79 (1,05 g, 7 mmol) est hydrogéné à température ambiante, sur charbon palladié à 5 %, le solvant étant le méthanol (contenant 2 % d'eau). On obtient 1,00 g d'hydrocarbure 104 incolore. (Rdt : 94 %).

CPV analytique : Colonne 6, température 145°, débit He : 55 cm^3/mn . Temps de rétention du produit unique : 53 mn

Spectre I R : disparition des bandes à 1655, 800, 738 et 695

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 1,03 et 1,26 (gem-diméthyle), méthyle-11 à 0,96

CARVACROL 109



CPV analytique : Colonne 8, 115°, $t_R = 55$ mn

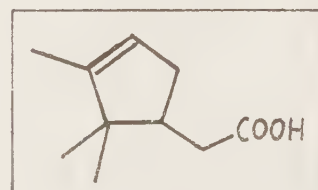
Spectre I R : 3350 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1620, 1590, 1520, 1500, 1000, 940, 870 et 812 (aromatiques)

Spectre de R M N : (CCl_4), un doublet centré à 1,12 ($J = 6$ Hz, 6 H, isopropyle), un singulet à 2,15 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), un septuplet centré à 2,71 (1 H), un singulet à 5,80 (-O-H), un multiplet de 6,5 à 7,0 (3 H aromatiques)

ACIDE (-)-CAMPHOLENIQUE 116

CPV analytique : Colonne 8, 115°, $t_R = 70$ mn

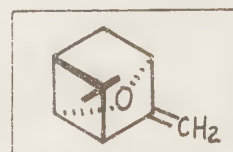
$[\alpha]_D^{22} = -17^\circ$ (C = 6,5 ; chloroforme)



Spectre I R : 2500 à 3400 ($\nu_{\text{O-H}}$ acide), 1720 (large, $\nu_{\text{C=O}}$), 800 ($\gamma_{\text{C-H}}$)

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 0,80 et 1,02 (gem-diméthyle), un multiplet fin centré à 1,62 ($\text{CH}_3\text{-C=C}$), un multiplet centré à 5,20 (H vinylique), un massif à 10,4 (-COOH)

EPOXY-3,7 PINENE-2 (10) 111



A une solution refroidie à -20° sous azote, de 20,50 g d'hydroxy éther 117 (0,122 mole) dans 100 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 23,5 g de chlorure de thionyle pur puis 20,0 g de pyridine anhydre de façon que la température ne monte jamais au-dessus de -15° . On agite le mélange hétérogène obtenu pendant 4 heures à -15° puis on essore le précipité de chlorhydrate de pyridine et on le lave avec plusieurs portions de 100 cm^3 d'éther. La phase étherée est ensuite lavée longuement avec une solution saturée de bicarbonate de Na jusqu'à pH 9, puis à l'eau. Après séchage et élimination des solvants, il reste 17,50 g d'éther insaturé 111 incolore d'emblée pur. (Rdt : 96 %). $Eb_{0,5} = 40^\circ$.

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = + 7,1^\circ \quad (C = 5, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 3065 (ν_{C-H}), 1670 ($\nu_{C=C}$), 1035, 958, 887 et 851 (-O-)

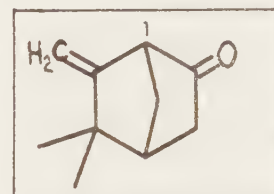
Spectre de R M N : Voir partie théorique, annexe n° 4

Spectre de masse : pics principaux, m/e (%) : M^+ : 150 (33), 135 (31), 121 (60), 107 (30), 91 (50), 81 (72), 69 (96), 41 (100)

CAMPHENONE-6 112

CPV analytique : Colonne 8, 115°, $t_R = 5$ mn

F : 72-75° . Litt. (142) F : 75-76°



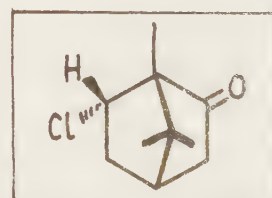
Spectre U V : λ_{max} : 296 nm, $\epsilon = 350$ (éthanol)

Litt. (142) λ_{max} : 294 nm, $\epsilon = 300$ (éthanol)

Spectre I R : 1738 ($\nu_{C=O}$), 1650 ($\nu_{C=C}$), 895 (γ_{C-H})

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 1,12 et 1,20 (gem-diméthyle), un multiplet très fin centré à 3,03 (H-1), deux singulets à 4,82 et 5,07 ($=CH_2$)

CHLORO-6 TRIMETHYL-1,7,7 BICYCLO [2.2.1] HEPTANONE-2 113



CPV analytique : Colonne 8, 115°, $t_R = 34$ mn

Spectre I R : 1750 ($\nu_{C=O}$), 1422 ($-\underline{CH}_2-CO-$), 800 et 780 (C-Cl)

Spectre de R M N : Voir partie théorique, annexe n° 1

EPOXY-3,7 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTANONE-2 ou EPOXY-3,7 NOPINONE 110

2,10 g d'époxy-3,7 pinène-2 (10) 111 (14 mmoles), en solution dans 45 cm³ de méthanol anhydre, sont soumis à un barbotage d'oxygène ozoné (*)



(*) L'ozonide intermédiaire cristallisé blanc est insoluble dans le méthanol. Pour éviter tout danger d'explosion lors de réactions portant sur des quantités d'oléfine supérieures à 10 g, il est conseillé d'utiliser d'autres solvants

à - 78° pendant 30 mn. On ajoute 5 cm³ d'acide acétique glacial et 11,5 g d'iode de sodium et on agite pendant trois heures. On dilue le mélange avec 100 cm³ d'eau et on décolore la solution avec du métabisulfite de sodium, puis on ramène à pH basique avec du carbonate de potassium. On extrait à l'éther (400 cm³), et après traitement habituel, on isole 1,40 g de la cétone 120 incolore, pure à 99 % d'après la CPV analytique (Colonne 13, 185°). Rdt : 66 %.

Spectre I R : 1768 ($\nu_{C=O}$), 1080, 1030, 960, 910 et 853 (-0-)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,80 et 1,28 (gem-diméthyle), un doublet large à 4,23 (H-3) et un triplet à 5,10 (H-7). (Voir partie théorique, annexe n° 5)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 154-155° (éthanol)

Semi-carbazone F : 217-218° (éthanol)

<u>Analyse</u>	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₂	Calc. %	C 57,40	H 7,22	N 20,08
		Tr. %	57,36	7,38	19,83

EPOXY-3,7 DIMETHYL-6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTANE 121
(ou époxy-3,7 norpinane)



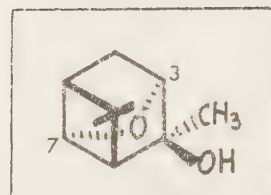
Dans un ballon de 100 cm³, on place 1,52 g (10 mmoles) de cétone 120, 10 cm³ d'éthylène-glycol, 1 cm³ d'hydrate d'hydrazine à 98 % et 1,4 g de potasse. On chauffe en agitant magnétiquement jusqu'à dissolution de la potasse, puis à 120-130° pendant une heure. Puis, on place sur ce ballon un Claisen et on distille à T = 175°. On met de côté le distillat et on prolonge le reflux pendant 3 heures. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, ainsi que le distillat. Les extraits éthers sont réunis et traités de la manière habituelle. On obtient 850 mg d'un liquide jaune-pâle qui est un mélange de deux produits d'après la CPV analytique (Colonne 4, 140°). Le second produit élué correspond à l'éther saturé 121, qui constitue 52 % du produit total et qui est séparé par CPV préparative. Rdt ~ 32 %. Le premier produit d'élution n'a pas été identifié.

Spectre I R : 1050, 1030, 960 et 852 (-0-). Disparition de la bande à 1760

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,83 et 1,12 (gem-diméthyle), deux triplets à 4,48 et 4,81 (2 protons -C-O-)

(Voir partie théorique, annexe n° 5)

CIS-EPOXY-3,7 PINANOL-2 122



A une solution de 1,52 g d'époxy-3,7 nopinone 120 (10 mmoles) dans 20 cm³ de THF anhydre, et maintenue à 0°, on ajoute goutte à goutte 15 cm³ d'une solution 2 M d'iodure de méthylmagnésium dans le THF. Après traitement habituel, on isole 1,60 g d'hydroxy-éther 122 incolore, pur à 98 % d'après la CPV analytique. (Colonne 4, 205°). Rdt $\sim$ 95 %.

Spectre I R : 3350 (ν_{-OH}), 1030, 960 (-O-)

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 1,07 et 1,10 (gem-diméthyle), un singulet à 1,14 (CH₃-C-OH), un doublet centré à 3,83 (H-3), un triplet centré à 4,71 (H-7)

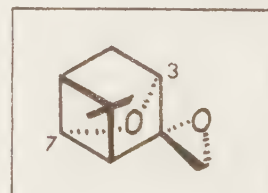


CIS-EPOXY-3,7 PINANE 123

600 mg d'éther insaturé 111 (4,0 mmoles) en solution dans 15 cm³ de méthanol absolu sont hydrogénés à température ambiante en présence de 50 mg de charbon palladié à 5 % pendant 6 heures. Après traitement habituel, on isole 600 mg d'éther saturé 123 pur. (CPV analytique, colonne 1, 130°). Rdt : 99 %.

Spectre I R : 1060, 1030, 963, 840 (-O-). Disparition de la bande à 1670

Spectre de R M N : (CD₃COCD₃), deux singulets à 1,0 et 1,08 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,21 (J = 6,5 Hz, CH₃-10), un multiplet centré à 4,20 (H-3) et un triplet centré à 4,70 (H-7)



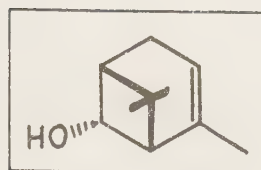
EPOXYDE 124

Une solution de 2,50 g d'éther insaturé 111 (16,6 mmoles) et de 3,10 g d'acide para-nitroperbenzoïque à 98 % dans 100 cm³ d'éther anhydre est agitée à température ambiante pendant 40 heures. Après traitement habituel (voir 22), on obtient 2,90 g d'une huile incolore, qui est constituée de l'oxyde attendu 124 qui ne peut être purifié par CPV. Rdt $\sim$ 85-90 %.

Spectre I R : 1030, 963, 948, 850 et 780

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,87 et 1,18 (gem-diméthyle), un singulet à 2,86 (deux H de l'époxyde), un doublet centré à 4,0 (H-3), un triplet centré à 4,95 (H-7)
Voir partie théorique.

EPI-7 CHRYSANTHENOL 136



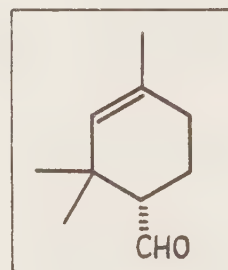
12,0 g d'époxy-3,7 pinène-2 (10) 111 (0,080 mole) en solution dans 100 cm³ de glyme anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 3,20 g de lithium dans 300 cm³ environ d'ammoniac liquide. Le mélange est agité pendant 2 heures à -50°, puis, après évaporation de l'ammoniac, on ajoute la quantité suffisante d'éthanol à 95° pour faire disparaître la totalité du sodium libre ou combiné. Après saturation au NaCl, on extrait à l'éther. Après élimination des solvants, il reste 11,30 g d'épi-7 chrysanthénol 136 brut sous forme d'un liquide incolore, qui est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante. (Rdt : 93 %).

$$[\alpha]_D^{20} \sim -50^\circ \quad (C = 5, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 3400 (ν_{O-H}), 1090 (ν_{C-O}), 1655 ($\nu_{C=C}$) et 795 (γ_{C-H})

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,86 et 1,20 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,66 (CH₃-C=C), bande large vers 2,80 (-OH), un triplet centré à 4,24 (J = 5 Hz, >CH-OH), un multiplet large centré à 5,50 (H vinylique)

FORMYL-1 TRIMETHYL-2,2,4 CYCLOHEXENE-3 138



$$[\alpha]_D^{20} = +31^\circ \quad (C = 4,7 ; \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 2825 et 2720 (ν_{C-H}), 1722 ($\nu_{C=O}$)

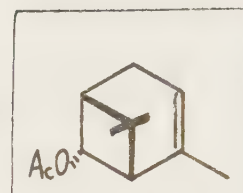
Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,97 et 1,17 (gem-diméthyle), un multiplet à 1,63 (CH₃-C=C), un multiplet centré à 5,08 (H vinylique), un doublet centré à 9,87 (J = 1,5 Hz, -CHO)

Spectre de masse : (Appareil AEI, MS 30) pics principaux, m/e (%) : M⁺ : 152 (< 1), 138, 137, 120, 106, 100, 95, 58 et 59 (100), 43 et 44 (100)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 150-151° (hexane). Litt. F : 164-165° (189)

<u>Analyse</u>	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄	Calc. %	C 57,82	H 6,06	N 16,85
		Tr. %	57,64	6,03	16,80

ACETOXY-7 TRIMETHYL-2,6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 140



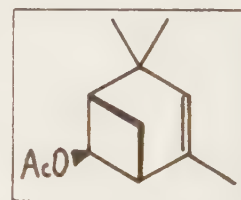
1,52 g (10 mmoles) de chrysanthénol brut sont traités à température ambiante pendant 4 heures, par un mélange de 7 cm³ d'anhydride acétique et 7 cm³ de pyridine anhydre. Après traitement habituel, le produit brut est filtré sur acide silicique (25 g) pour éliminer toute trace de pyridine (éluant éther de pétrole contenant 1 % d'éther). On obtient 1,85 g d'un liquide incolore, constitué d'après la CPV analytique des deux acétates 140 et 143 dans les proportions 90 : 10 environ, séparables par CPV préparative (colonne 9, 140°).

Acétate 140

Spectre I R : 1740 ($\nu_{C=O}$), 1240 (ν_{C-O}) et 830 (γ_{C-H})

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,97 et 1,05 (gem-diméthyle), un multiplet fin centré à 1,65 (CH₃-), un singulet à 1,92 (CH₃-COO-), un triplet à 4,73 (³J = 5,5 Hz, H-7), un multiplet à 5,03 (H-3)

ACETOXY-6 TRIMETHYL-2,4,4 BICYCLO [3.1.1] HEPTENE-2 143

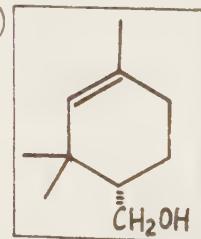


$[\alpha]_D < 0$

Spectre I R : 1740 ($\nu_{C=O}$), 1240 (ν_{C-O}), 1045 et 1030 (-O-), 830 (γ_{C-H})

Spectre de R M N : (CCl₄), deux singulets à 0,99 et 1,09 (gem-diméthyle), un doublet fin centré à 1,70 (CH₃-C=C), un singulet à 2,0 (CH₃-COO), un doublet centré à 4,55 (J = 6 Hz, H-6), un multiplet fin centré à 5,0 (H-3)

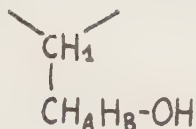
HYDROXYMETHYL-1 TRIMETHYL-2,2,4 CYCLOHEXENE-3 141



220 mg (1,45 mmoles) d'aldéhyde 138 sont traités par 17 mg de LiAlH₄ (0,45 mmoles) en suspension dans 5 cm³ d'éther anhydre à 5°. On agite magnétiquement pendant 30 Minutes à cette température, puis on traite de la manière habituelle. ON isole finalement 216 mg d'alcool primaire 141 huileuse et incolore pur à plus de 99 % (CPV, colonne 8, 115°). Rdt = 97 %.

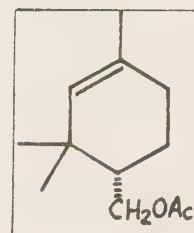
Spectre I R : 3300 (ν_{O-H}), 1028, 1015, 1000 (ν_{C-O}), 845 (γ_{C-H})

Spectre de R M N : (100 MHz)(CCl₄), deux singulets à 0,78 et 1,02 (gem-diméthyle), un multiplet centré à 1,36 (3 H en C-1 et C-6), un doublet fin à 1,60 (CH₃-C=C), un multiplet à 1,87 (-CH₂-C=C), un singulet à 2,70 (O-H), deux doublets de doublets centrés à 3,23 et 3,70 correspondant aux deux protons H_A et H_B formant avec le proton H-1 un système ABX (²J_{AB} = 10 Hz, ³J_{AX} = 8 Hz, ³J_{BX} = 4 Hz), un multiplet centré à 4,92 (H-3)



Spectre de masse : (Appareil AEI, MS-30), ion moléculaire à m/e = 154 pics principaux à 139, 123, 121, 107, 93, 81, 67, 55, 41, 32 (100 %) et 28 (%).

ACETOXYMETHYL-1 TRIMETHYL-2,4,4 CYCLOHEXENE-3 142

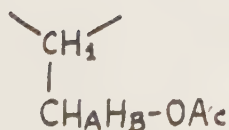


182 mg d'alcool 141 (1,18 mmoles) sont traités sous agitation magnétique pendant 20 heures à 20°, par un mélange de 2 cm³ d'anhydride acétique et 2 cm³ de pyridine anhydre. On isole de la façon habituelle un produit brut qui est filtré sur 10 g de silice (éluant : éther-éther de pétrole 5 : 95), livrant finalement 230 mg d'acétate 142 pur à plus de 99 % (CPV, colonne 9, 140°). Rdt : 100 %.

$$[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ \quad (C = 4, \text{ cyclohexane})$$

Spectre I R : 1740 (ν_{C=O}), 1240 (ν_{C-O}), 1035 (-O-), 790 (γ_{C-H})

Spectre de R M N : (100 MHz) (CCl₄), deux singulets à 0,82 et 1,02 (gem-diméthyle), un doublet fin centré à 1,59 (CH₃-C=C), un singulet à 1,95 (CH₃-COO), deux doublets de doublets centrés à 3,72 et 4,12 correspondant aux deux protons H_A et H_B formant avec H₁ un système ABX (²J_{AB} = 10 Hz, ³J_{AX} = 8 Hz, ³J_{BX} = 4 Hz), un multiplet centré à 4,97 (H-3)



REDUCTION DE 111 PAR L'HYDRURE DE DI-ISOBUTYLALUMINIUM :

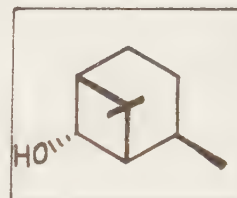
8,10 g d'éther insaturé 111 (0,054 mole) en solution dans 100 cm³ de benzène anhydre sont traités par 3,50 g de DiBAH (0,059 mole) sous agitation magnétique et au reflux du benzène pendant 24 heures. On refroidit à -15° et on ajoute 9 cm³ d'éthanol, puis avec précaution 125 cm³ d'acide sulfurique à 10 %. Après extraction à l'éther et traitement habituel, on distille 7,30 g d'un liquide huileux et incolore, Eb_{0,5} = 52-54°.

La CPV analytique (colonne 8, 120° ou colonne 9, 145°) montre que nous sommes en présence de 3 composés : l'aldéhyde 138 (provenant de du réarrangement du chrysanthénol 136), l'alcool saturé 144 et l'alcool cyclopropanique 145, tous trois séparés par CPV préparative (colonne 9, 135°).

TRIMETHYL-2,6,6 BICYCLO [3.1.1] HEPTANOL-7 α 144

Cristaux blancs sublimables - F : 61°

$[\alpha]_D^{20} = 20,4^\circ$ (C = 1,86, cyclohexane)

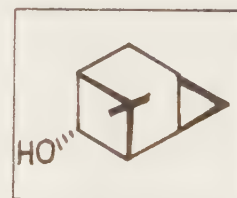


Spectre I R : 3350 (ν_{O-H}), 1380, 1370, 1362 (3 CH_3), 1210, 1075 (ν_{C-O})

Spectre de R M N : (CCl_4), deux singulets à 1,0 et 1,15 (gem-diméthyle), un doublet centré à 1,03 ($^3J = 7$ Hz, CH_3-10), un triplet centré à 4,32 ($^3J = 5,7$ Hz, $-CHOH-$)

DIMETHYL-7,7 TRICYCLO [4.1.1.0^{2,4}] OCTANOL-8 α 145

Voir l'annexe 7.



BIBLIOGRAPHIE

- 1) V.P. WYSTRACH et R.K. MADISON, U.S. Patent, 2 824 138 (1958).
- 2) H. ERDTMAN et L. WESTFELT, Acta Chim. Scand., 1963, 17, 2351.
- 3) J. GARNERO, Parf. cosm. sav. France, 1971, 1, (11), 569.
- 4) D.C. UMARANI, K.G. GORE et K.K. CHAKRAVARTI, Tetrahedron Letters, 1966, 1255.
- 5) I.C. NIGAM, H. KOMAE, G.A. NEVILLE, C. RADECKA et S.K. PAKNIKAR, Tetrahedron Letters, 1968, 2497.
- 6) V. BENEŠOVÁ, P. SEDMERA, V. HEROUT et F. ŠORM, Tetrahedron Letters, 1971, 2679.
- 7) a) S. JULIA et C. GUEREMY, Bull. soc. Chim., 1965, 2994.
K.B. WIBERG et G.W. KLEIN, Tetrahedron Letters, 1963, 1043.
M. BERTRAND, P. ARCHIER et C. SANTELLI-ROUVIER, Compt. Rend. Acad. Sci., 1970, 271 (C), 385.
- 8) b) W.F. ERMAN, H.C. KRETSCHMAR, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 3842.
- 9) E.J. GUDRINIECE, F.M. AVOTIN'SH et E.O. BIZDENA, Latv. P.S.R. Zināt. Akad. Vēstis, Kim. Ser., 1969, 5, 598.
- 10) G.A. RUSSELL, P.R. WHITTLE et R.G. KESKE, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1467.
- 11) Y. BESSIERE-CHRETIEN et M.M. EL-GAIED, Bull. soc. Chim., 1971, 2189.
- 12) W. TUBIANA et B. WAEGELL, Angew. Chem. Int. Ed., 1972, 11 (7), 640.
- 13) D.V. BANTHORPE et D. WHITTAKER, Chem. Rev., 1966, 66, 643.
Quart. Rev. (London), 1966, 20, 373.
- 14) J. WALKER, J. chem. Soc., 1940, 1304.
- 15) M.S. NEWMAN et P.F. BEAL III, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 5163.
- 16) N. LEONARD et R. SENTZ, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 1704.
- 17) J.J. BLOOMFIELD et P.V. FENNESSEY, Tetrahedron Letters, 1964, 2273.
- 18) A.L. LIBERMAN et T.V. VASINA, Izvest. Akad. Nauk S.S.S R., Ser. Khim., 1968, (3), 632.
- 19) J.S. STINSON et R.W. LAWRENCE, J. org. Chem., 1954, 19, 1047.
- 20) J.J. BLOOMFIELD, Tetrahedron Letters, 1968, 587.

- (19) a) L.R. SUBRAMANIAN et G.S. KRISHNA RAO, Tetrahedron, 1969, 25, 1749.
b) N.L. ALLINGER et L.A. TUSHAUS, J. org. Chem., 1965, 30, 1945.
- (20) S.S. WELENKIWAR, C.S. NARAYAN, S.N. KULKARNI et S.C. BHATTACHARYYA, Ind. J. Chem., 1970, 8, 379.
- (21) Y. BARRANS, Compte Rendus, 1964, 259 (C), 796.
- (22) R.J. ABRAHAM, F.H. BOTTOM, M.A. COOPER, J.R. SALMON et D. WHITTAKER, Org. Magn. Resonance, 1969, 1, 51.
- (23) D. JOULAIN, C. MOREAU et M. PFAU, Chem. Comm., 1972, 1110.
- (24) J. ROUX et R. LALANDE, Compt. Rend. Acad. Sci., 1971, 273 (C), 997.
- (25) J. GRIMSHAW, J.T. GRIMSHAW et H.R. JUNEJA, J. chem. Soc., Perkin I, 1972, 50.
- (26) P. TEISSEIRE, A. GALFRE, M. PLATTIER et B. CORBIER, Recherches, 1967, 16, 59.
- (27) Collection de spectres VARIAN, Vol. 1, N° 271 (1962).
- (28) A.J. MANSON et D. WOOD, J. org. Chem., 1967, 32, 3434.
- (29) Y. BESSIERE-CHRETIEN et B. MEKLATI, Compte Rendus, 1969, 269, 1315.
- (30) Y. BESSIERE-CHRETIEN et J.P. MONTHEARD, Bull. soc. Chim., 1967, 1185.
- (31) R. DULOU, Bull. Inst. Pin, 1934, 173.
P. TEISSEIRE, A. GALFRE, M. PLATTIER et B. CORBIER, Recherches, 1966, 15, 78.
- (32) H.C. BROWN et C.P. GARG, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 2952.
- (33) C.D. GUTSCHE, H.F. STROHMAYER et J.M. CHANG, J. org. Chem., 1958, 23, 1.
- (34) P. HART et R.A. SANDMANN, Tetrahedron Letters, 1969, 305.
- (35) I. ELPHIMOFF-FELKIN et P. SARDA, Tetrahedron Letters, 1969, 3045.
- (36) P.I. MEIKLE et D. WHITTAKER, Chem. Comm., 1972, 789.
- (37) U. SCHÖLLKOPF et P. BÖHME, Angew. Chem. Int. Ed., 1971, 10 (7), 491.
- (38) E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 478.
- (39) D. SEEBACH et M. BRAUN, Angew. Chem. Int. Ed., 1972, 11 (1), 49.
- (40) D. SEEBACH, Synthesis, 1967, 17.
- (41) D. SEEBACH, N.R. JONES et E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1968, 33, 300.
- (42) Y. CHRETIEN-BESSIERE, H. DESALBRES et J.P. MONTHEARD, Bull. soc. Chim., 1964, 2546.
- (43) D. JOULAIN et F. ROUESSAC, Compt. Rend. Acad. Sci., 1971, 273 (C), 561.
- (44) pour des revues, voir : R. BARLET et Y. VO-QUANG, Bull. soc. Chim., 1969, 3729
C.W. JEFFORD, Chimia, 1970, 24, 357.

- (45) J. HATEM et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1971, 2069.
- (46) M.K. SAXENA et M.M. BOKADIA, J. Indian Chem. Soc., 1968, 45, 769.
- (47) a) P. BRUN et B. WAEGELL, Bull. soc. Chim., 1972, 769.
b) J. CASANOVA, G. KOUKOUA et B. WAEGELL, Compt. Rend. Acad. Sci., 1972, 275 (C), 507.
c) C.W. JEFFORD, A. SWEENEY et F. DELAY, Helv. chim. Acta, 1972, 55, 2214.
- (48) A.N. VERESCHAGIN, S.G. VUL'FSON, N.I. GUBKINA et B.A. ARBUZOV, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Khim., 1970, 11, 2467.
- (49) J. GRAEFE, LAM QUANG THANH et M. MUEHLSTADT, Z. Chem., 1971, 11, 252.
- (50) W.E. PARHAM et E. SCHWEIZER, J. org. Chem., 1959, 24, 1733.
- (51) a) C. NORMANT-CHEFNAY, Bull. soc. Chim., 1971, 1362.
b) M.C. SACQUET, B. GRAFFE et P. MAITTE, Bull. soc. Chim., 1971, 2557.
- (52) S.R. SANDLER, J. org. Chem., 1970, 35, 2023.
- (53) A. LAPLANCHE et M. KERFANTO, Compt. Rend., 1970, 271, 1462.
- (54) F.A. HOCHSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 305.
- (55) A. STOLL, T. PETRZILKA et J. RUTSCHMANN, Helv. chim. Acta, 1950, 33, 2254.
- (56) a) P. Von R. SCHLEYER, M.M. DONALDSON et W.E. WATTS, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 375.
b) J.P. MONTHEARD et Y. CHRETIEN-BESSIERE, Bull. soc. Chim., 1968, 336.
c) Y. BESSIERE-CHRETIEN et J.P. BRAS, Compt. Rend. Acad. Sci., 1970, 271 (C), 200.
- (57) Y. BESSIERE-CHRETIEN et J.P. BRAS, Compt. Rend. Acad. Sci., 1969, 268 (C), 2221.
- (58) C. FILLIATRE et C. GUERAUD, Compt. Rend. Acad. Sci., 1971, 273 (C), 1186.
- (59) D. JOULAIN, travaux non publiés.
- (60) D. SEYFERTH, J.M. BURLITCH et K. YAMAMOTO, S.S. WASHBURNE et C.J. ATTRIDGE, J. org. Chem., 1970, 35, 1989.
- (61) F.E. KUNG et W.E. BISSINGER, J. org. Chem., 1964, 29, 2739.
- (62) D. ZWEIFEL, J.M. BURLITCH et J.K. HEEREN, J. org. Chem., 1962, 27, 1491.
- (63) W. KIRMSE, Carbene Chemistry, Academic Press, 1964, 160.

- (64) W.E. PARHAM, R.W. SOEDER, J.R. THROCKMORTON, K. KUNCL et R.M. DODSON, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 321.
- (65) W.E. PARHAM et R.J. SPERLEY, J. org. Chem., 1967, 32, 926.
- (66) G. ZWEIFEL et C.C. WHITNEY, J. org. Chem., 1966, 31, 4178.
- (67) M. PFAU, Flavour Industry, 1972, 3, 89.
- (68) M. TAMURA et J. KOCHI, Synthesis, 1971, 303 ; J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1483.
- (69) R.J.P. CORRIU et J.P. MASSE, Chem. Comm., 1972, 144.
- (70) K. TAMAQ, K. SUMITANI et M. KUMADA, J. amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4374.
- (71) L. WEILER, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 6702.
- (72) J. ABRAHAM, M.A. COOPER, J.R. SALMON et D. WHITTAKER, Org. Magn. Res., 1972, 4, 489.
- (73) M.C. HOFF, K.W. GREENLEE et C.E. BOORD, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 3329.
- (74) P. TEISSEIRE, Recherches, 1969, 17, 37.
- (75) a) A.F. THOMAS et W. PAWLAK, Helv. chim. Acta, 1971, 54, 1822.
b) P.A. GRIECO, J. org. Chem., 1972, 37, 2363.
- (76) a) G. VAVON, R. DULOU et N. LOZAC'H, Manipulations de Chimie Organique, Masson, 1946, 67.
b) J.A. RETAMAR, Bull. soc. Chim., 1966, 1227.
- (77) E.N. TRACHTENBERG, "Oxidation", Vol. I, R.L. AUGUSTINE, editor, M. Dekker, New-York, 1969.
- (78) K.B. SHARPLESS et R.F. LAUER, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 7154.
- (79) H.C. BROWN, Chemistry in Britain, 1972, 458.
- (80) G. ZWEIFEL et H.C. BROWN, Org. Reactions, 1964, 13, 1.
- (81) R.N. MIRRINGTON et J.K. SCHMALZL, J. org. Chem., 1972, 37, 2871.
- (82) D.J. PASTO et F.M. KLEIN, J. org. Chem., 1968, 33, 1468.
- (83) S. NISHIDA, I. MORITANI, K. ITO et K. SAKAI, J. org. Chem., 1967, 32, 939.
- (84) J.P. BRAS, Thèse de 3ème Cycle, Paris, 1970.
- (85) K. TAKEDA, H. MINATO et S. NOSAKA, Tetrahedron, 1961, 13, 308.
- (86) A. VAN DER GEN, L.M. VAN DER LINDE et J.G. MITTEVEEN, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1972, 91, 1433.

- (87) P. MARONI, Ann. Chim., 1957, 2 (13), 757.
- (88) A.J. MANSON et D. WOOD, J. org. Chem., 1967, 32, 3434.
- (89) a) Y. BESSIERE-CHRETIEN et C. GRISON, Bull. soc. Chim., 1970, 3103.
b) C. GRISON, Thèse de 3ème Cycle, Paris, 1970.
- (90) E.W. GARBISCH, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1696.
- (91) S. FORSEN et M. NILSSON, Arkiv. Kemi., 1962, 19, 569 ; 1963, 20, 41.
- (92) J.M. CONIA et F. ROUESSAC, Tetrahedron, 1961, 16, 45.
- (93) R.L. ALUMBAUGH, G.O. PRITCHARD et B. RICKBORN, J. Phys. Chem., 1965, 69, 3225.
- (94) R. ZBINDEN et H.K. HALL, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 1215.
- (95) J.O. HALFORD, J. Phys. Chem., 1956, 24, 830.
- (96) P. Von R. SCHLEYER et R.D. NICHOLAS, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 182.
- (97) S. BANK, N.D. CLOSSON et L.T. HODGINS, Tetrahedron, 1968, 24, 381.
- (98) F.V. BRUTCHER et W. BAUER, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 2236.
- (99) M.L. JOSIEN et N. FUSON, Bull. soc. Chim., 1952, 389.
- (100) R.B. WOODWARD, J. amer. chem. Soc., 1941, 63, 1123 ; 1942, 64, 72 et 76.
- (101) R. MOORE et G. FISHER, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4362.
- (102) P. TEISSEIRE, P. ROUILLIER et A. GALFRE, Recherches, 1967, 16, 68.
- (103) P. METZNER et J. VIALLE, Bull. soc. Chim., 1972, 3138.
- (104) E.A. BRAUDE et E.A. EVANS, J. Chem. Soc., 1939, 55.
- (105) T. ASAO, S. IBE, K. TAKASE, Y.S. CHENG et T. NOZOE, Tetrahedron Letters, 1968, 3639.
- (106) R. HOFFMANN et R.B. DAVIDSON, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 5699.
- (107) J. MEINWALD et H. TSURUTA, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 5877 ; 1970, 92, 2579.
- (108) R. GLEITER et T. KOBAYASHI, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 1081.
- (109) R. HOFFMANN, Communication personnelle.
- (110) J.B. HENDRICKSON, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 7043 et 7047 et références citées.
- (111) M. CHRISTL et J.D. ROBERTS, J. org. Chem., 1972, 37, 3443.
- (112) E.S. GLAZER, R. KNORR, C. GANTER et J.D. ROBERTS, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 6026.

- (113) a) N.L. ALLINGER et N.A. PAMPHILIS, J. org. Chem., 1973, 38, 316.
b) G. BORGES et J. DALE, Acta Chem. Scand., 1972, 26, 3593.
- (114) J. CONNOLLY et R. McGRINDLE, Chemistry and Industry, 1965, 1379.
- (115) A. ZSCHUNKE, F.J. STRÜBER et R. BORSODORF, J. Prakt. Chem., 1969, 311, 296.
- (116) Pour des revues, voir : R.V. AMMON et R.D. FISCHER, Angew. Chem. Int. ed., 1972, 11, 675 et J.P. BEGUE, Bull. soc. Chim., 1972, 2073.
- (117) P. GRANGER, M.M. CLAUDON et J.F. GUINET, Tetrahedron Letters, 1971, 4167.
- (118) H.M. McCONNELL et R.E. ROBERTSON, J. Phys. Chem., 1958, 29, 1361.
- (119) P.V. DEMARCO, T.K. ELZEY, R. BURTON-LEWIS et E. WENKERT, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 5734 et 5737.
- (120) P.H. MAZZOCCHI, H.L. AMMON et C.W. JAMESON, Tetrahedron Letters, 1973, 573.
- (121) R. CAPLE, D.K. HARRISS et S.C. KUO, J. org. Chem., 1973, 38, 381.
- (122) P. KRISTIANSEN et T. LEDAAL, Tetrahedron Letters, 1971, 2817.
- (123) O. WALLACH et A. OTTO, Annalen, 1889, 253, 249.
- (124) a) T.W. GIBSON et W.F. ERMAN, Tetrahedron Letters, 1967, 905 ; J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 4771.
b) T.W. GIBSON, U.S. Patent, 3522 276 ; C.A., 1970, 73, 87780h.
- (125) a) M. DELEPINE et M. GRANDPERRIN, Bull. Congrès Soc. Savantes, 1932, 101.
b) M. DELEPINE, Bull. soc. Chim., 1936, 1369.
c) M. GRANDPERRIN, Ann. Chim., 1936, 6, 5.
- (126) T. KUWATA, J. Soc. Chem. Ind. Japan, 1936, 39, 814.
- (127) D. JOULAIN et F. ROUESSAC, Bull. soc. Chim., 1971, 3359.
- (128) D.J. SAM et H.E. SIMMONS, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 4024.
- (129) J.M. QUINN, J. Chem. eng. Data, 1964, 9, (3), 389.
- (130) E.T. THEIMER et M.R. McDANIEL, J. soc. cosmet. Chem., 1971, 22, 15.
- (131) J.M. COXON, E. DANSTED et M.P. HARTSHORN, J. Chem. eng. Data, 1970, 15, (2), 336.
- (132) T. KUWATA, J. Soc. Chem. Ind. Japan, 1937, 40, 24.
- (133) T. SUGA, K. MORI et T. MATSUURA, J. org. Chem., 1965, 30, 669.
- (134) a) T. SUGA, T. HIRATA, M. NODA et T. MATSUURA, Experientia, 1970, 26, 1192.
b) T. SUGA, T. HIRATA et T. MATSUURA, J. Chem. Soc. Perkin I, 1972, 258.

- J. de PASCUAL TERESA, I. SANCHEZ BELLIDO et M. GRANDE BENITO, Anal. Quim., 1973, 69, (2), 217.
- (135) V.J. TRAYNELIS, W.L. HERGENROTHER, J.R. LIVINGSTON et J.A. VALICENTI, J. org. Chem., 1962, 27, 2377.
- (136) V.J. TRAYNELIS, W.L. HERGENROTHER, H.T. HANSON et J.A. VALICENTI, J. org. Chem., 1964, 29, 123.
- (137) C.D. ROSS, J.E. BARRY et R.C. PETERSEN, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 2133.
- (138) A.A. BOTHNER-BY et E. MOSER, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 2347.
- (139) J.R.B. CAMPBELL, A.M. ISLAM et R.A. RAPHAEL, J. Chem. Soc., 1956, 4096.
- (140) T. TAKEMOTO et T. NAKAJIMA, J. Pharm. Soc. Japan, 1955, 75, 1036.
- (141) Collection de spectres VARIAN, Vol. 1, N° 271 (1962).
- (142) M. GAITONDE, P.A. VATAKENCHERRY et S.DEV, Tetrahedron Letters, 1964, 2007.
- (143) M. NISHIKAWA, Proc. Japan Acad., 1951, 27, 359 ; C.A., 1953, 47, 6381e.
- (144) J.P. MONTHEARD, Thèse, Paris, 1966.
- (145) RODD's Chemistry of carbon compounds, 1969, Elsevier Pub. Co, Vol. IIc, page 168.
- (146) L.R. SUBRAMANIAN et G.S. KRISHNA RAO, Perf. Essent. Oils Rec., 1969, (Nov-Dec) 349.
- (147) H. SCHMIDT, Chem. Ber., 1960, 93, 2485.
- (148) G. HEDRICK et R. LAWRENCE, Ind. Eng. Chem., 1960, 52, 853.
- (149) M. HARISPE, D. MEA et A. HOREAU, Bull. soc. Chim., 1964, 1035.
- (150) M. DELEPINE, A. HOREAU et M. GRANDPERRIN-HARISPE, Ann. Chim., 1943, 18, 250.
- (151) M. DELEPINE et M. HARISPE, Ann. Chim., 1961, 31, 457.
- (152) C. ARCUS et G. BENNETT, J. Chem. Soc., 1955, 2627.
- (153) a) R.G. CARLSON, J.K. PIERCE, T. SUGA, T. HIRATA, T. SHISHIBORI et T. MATSUURA, Tetrahedron Letters, 1968, 5941.
b) R.G. CARLSON et J.K. PIERCE, J. org. Chem., 1971, 36, 2319.
- (154) K.B. WIBERG, Oxidation in Organic Chemistry, Academic Press, 1965, page 26.
- (155) W.P. WEBER et J.P. SHEPHERD, Tetrahedron Letters, 1972, 4907.
- (156) H. MOCHIDA, K. HORII et R. KOMIYA, Brevet Japonais, 21 022 (1966) ; C.A., 1967, 66, 41 197k.
- (157) K.B. WIBERG et A.S. FOX, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3487.

- (158) P. BRUN, M. PALLY et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1970, 331 et références citées.
- (159) W.S. TRAHANOVSKY, M.G. YOUNG et P.M. NAVE, Tetrahedron Letters, 1969, 2501.
- (160) N. MATHENY-ROSCHER et E.J. JEDZINIAK, Tetrahedron Letters, 1973, 1049.
- (161) R.C. BINGHAM et P. Von R. SCHLEYER, Fortschr. Chem. Forsch., 1971, 18, 1.
- (162) J.M. CONIA et C. FAGET, Bull. soc. Chim., 1964, 1963.
- (163) J.M. CONIA, M. FETIZON et J. GORE, Bull. soc. Chim., 1967, 787.
- (164) L.M. JACKMAN, Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, 2ème édition, 1969.
- (165) HUANG MINLON, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2487.
- (166) W. HÜCKEL et E. GELCHSHEIMER, Annalen, 1959, 625, 12.
- (167) P. LASZLO et P.J. STANG, Spectroscopie Organique, Hermann, (Paris), 1972, page 275.
- (168) G. DALLINGA et L.H. TONEMAN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1969, 88, 185.
- (169) N. NAKAGAWA, S. SAITO, A. SUZUKI et M. ITOH, Tetrahedron Letters, 1967, 3.
- (170) A. ZSCHUNKE, M. MÜHLSTADT et H.C. FLEMING, Tetrahedron, 1968, 24, 6469.
- (171) H. SCHMIDT, M. MÜHLSTADT et H.C. FLEMING, Chem. Ber., 1969, 102, 118.
- (172) A.J. BARETTA, C.W. JEFFORD et B. WAEGELL, Bull. soc. Chim., 1970, 3985.
- (173) P. TEISSEIRE, A. GALFRE, M. PLATTIER et B. CORBIER, Recherches, 1966, 15, 52.
- (174) J.M. COXON, E. DANSTED, M.P. HARTSHORN et K.E. RICHARDS, Tetrahedron Letters, 1969, 1149.
- (175) a) F. KAPLAN, C.O. SCHULZ, D. WEISLEDER et C. KLOPFENSTEIN, J. org. Chem., 1968, 33, 1728.
- b) R.B. BATES et V.P. THALACKER, J. org. Chem., 1968, 33, 1730.
- (176) M.A. COOPER et S.L. MANATT, Org. magn. resonance, 1970, 2, 511.
- (177) M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 1959, 30, 11.
- (178) K.L. WILLIAMSON et W.S. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4623.
- (179) M. KOTAKE et H. NONAKA, Annalen, 1957, 607, 153.
- (180) J. de PASCUAL TERESA, H. SANCHEZ BELLIDO et B.I. SANCHEZ, Anales Real Soc. Espan. Fis. Quim., (Ser. B), 1962, 58, 349 ; C.A., 1963, 58, 2319e.

- (181) J.A. RETAMAR, Rev. Fac. Ing. Quim., Univ. Nacl. Litoral Santa Fe, Arg., 1960, 29, 45 ; C.A., 1962, 57, 16 772b.
- (182) W.F. ERMAN, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 3828.
- (183) J.J. HURST et G.H. WHITHAM, J. chem. Soc., 1960, 2864.
- (184) R.C. BLUME, D. PLANT et W.P. O'NEILL, J. org. Chem., 1965, 30, 1553.
- (185) D. JOULAIN et F. ROUESSAC, Chem. Comm., 1972, 314.
- (186) R.S. LENOX et J.A. KATZENELLENBOGEN, J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 957.
- (187) a) A.L. MEYER et R.B. TURNER, Tetrahedron, 1971, 27, 2609.
b) L.I. ZAKHARKIN et I.M. KHORLINA, Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel Khim. Nauk., 1959, 2255 ; C.A., 1960, 54, 10837 h.
- (188) P. ROUILLIER, Communication personnelle.
- (189) O.N. JITKOW et M.T. BOGERT, J. amer. chem. Soc., 1941, 63, 1979.
- (190) B. FRANZUS et E.I. SNYDER, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 3423.
- (191) J.A. KATZENELLENBOGEN, Ph. D. Thesis, Harvard University, 1969.
- (192) M.J. JORGENSEN et A.W. FRIEND, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1815.
- (193) E.W. WARNHOFF, D.G. MARTIN et W.S. JOHNSON, Org. Synth., 1963, IV, 164.
- (194) P. LASZLO, Sciences, 1963, 58.
- (195) H.E. ESCHINAZI et H. PINES, J. org. Chem., 1959, 24, 1369.
- (196) J. MEINWALD et P.G. GASSMAN, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5445.
- (197) a) J.A. BERSON, D.S. DONALD et W.J. LIBBEY, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 5580.
b) H. FUHRER, A.K. GANGULY, K.W. GOPINATH, T.R. GOVINDACHARI, K. NAGARAJAN, B.R. PAI et P.C. PARTHASARATHY, Tetrahedron, 1970, 26, 2371.
c) Voir référence 164 page 286.

Extrait du procès-verbal du Conseil de l'U.E.R. de Sciences

Décision du 16 Mars 1973

Le Conseil de l'U.E.R. de Sciences s'alarme de voir figurer à l'ordre du jour du Conseil de l'Université de ce jour Vendredi 3 Novembre 1972 le point suivant :

"délibération du Conseil de l'Université concernant les opinions émises par les candidats dans leur thèse de Doctorat".

Le Conseil de l'U.E.R. de Sciences considérant que le Doctorat d'Etat est le plus solide des titres que puisse délivrer l'Université, aucune réserve ne doit être faite quant au sérieux de son fond. On peut constater que la répercussion des thèses issues des laboratoires est un élément essentiel de leur réputation, et que réciproquement, une thèse porte à priori la caution du laboratoire où elle est produite.

C'est pourquoi l'U.E.R. de Sciences s'affirme solidairement responsable des thèses de Doctorat réalisées dans ses Départements. Le Conseil de l'U.E.R. de Sciences demande qu'aucune inscription restrictive ne figure sur les thèses de Sciences, un tel encart étant propre à discréditer à priori le travail concerné.

Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972,
l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux
opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs.

VU

CAEN, 1e

Le président de la thèse

VU

CAEN, 1e

Le Directeur de l'U.E.R. Sciences

N. LOZAC'H

J. SIGNORET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Caen, 1e

Le Président de l'Université

J. IZARD

